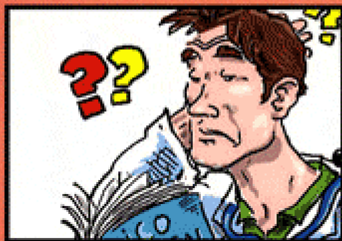
INTER-MEMO ECN

Fiches de synthèse illustrées

MEDECINE INTERNE, IMMUNOPATHOLOGIE



Adil DARUGAR
Zaïnab KOURBANE HOUSSENE

VG

FLACHE MEMO 2009

Fiches de synthèse illustrées pour l'ECN

Médecine Interne

Immunopathologie

Adil DARUGAR - Zaïnab KOURBANE HOUSSENE

Edition 2009

MEDECINE DE POCHE

TABLE DES MATIERES

112 - RÉACTION INFLAMMATOIRE

Description de la réaction inflammatoire

- Inflammation = réponse de l'organisme à une agression tissulaire.
- 2 objectifs principaux : éliminer l'agent causal et réparer le tissu lésé

Réaction locale initiale	Réaction systémique = sd inflammatoire
3 phases sont décrites : 1. <u>Initiation</u> (ou phase vasculaire) : libération de facteurs vasoactifs et chimiotactiques 2. <u>Amplification</u> (ou phase cellulaire) : recrutement des cellules 3. <u>Réparation</u> (ou phase de cicatrisation) NB : les macrophages jouent une place centrale dans l'inflammation, notamment par la production de cytokines dont l'IL1, l'IL6 et le TNFα qui sont les 3 les plus importantes	*Les 3 cytokines (IL1, IL6 et TNFα) vont agir sur 2 systèmes :* 1. <u>L'axe hypothalamo-hypophysaire</u> : · Apparition de la fièvre (modification du thermostat) · Production de glucocorticoïdes 2. <u>Le foie</u> : · Production de CRP et SAA (protéine amyloïde A sérique) · Production de fibrinogène, haptoglobine et α1 anti-trypsine NB : la production chronique de SAA conduit aux dépôts d'amylose (amylose AA)

Manifestations cliniques et biologiques de la réaction inflammatoire

Cliniques

Locales	Systémiques
· Douleur · Rougeur · Chaleur · Oedème	· Fièvre · Anorexie · Amaigrissement · Asthénie

Biologiques

En pratique, 3 examens utiles : NFS, VS et protéines sériques de l'inflammation

NFS	VS élevée	Protéines de l'inflammation élevées
· **Hyperleucocytose** · **Thrombocytose** · **Anémie inflammatoire arégénérative microcytaire** NB : une anémie inflammatoire est rarement < à 8 g/dL	· Examen simple, peu coûteux, bien standardisé mais renseignements apportés complexes NB : · Sédimentation = équilibre entre PESANTEUR et FORCES de REPULSION exercées par les hématies les unes sur les autres · Neutralisation des forces de répulsion (charges négatives à la surface des GR) = empilement des GR (rouleaux au frottis) qui augmente la sédimentation des GR · Les charges négatives peuvent être neutralisées par diverses macromolécules (protéines de l'inflammation, Ig monoclonales) · Conclusion : VS élevée ≠ inflammation	En pratique clinique sont demandés : · **Le fibrinogène** · **La CRP** · **L'haptoglobine** · **L'EPP : augmentation des α2 globulines** NB : · L'EPP est surtout utile pour rechercher une gammapathie monoclonale en cas d'élévation de la VS

Thérapeutiques anti-inflammatoires

Corticoïdes

- Les plus puissants des anti-inflammatoires
- Inhibent la synthèse d'IL1, IL6 et TNFα
- Inhibent la production de prostaglandines et leucotriènes
- Inhibent l'action de protéases

AINS

- Inhibent la COX (cycloxygénase) : enzyme de dégradation de l'acide arachidonique
- 2 isoformes de la COX : COX 1 (constitutive) et COX 2 (inductible par les cytokines de l'inflammation)
- Certains AINS bloquent sélectivement la COX 2 en épargnant la COX 1 dans les tissus sains

Thérapeutiques ciblées anti-cytokines

- **Récepteurs solubles des cytokines** : étanercept Enbrel® (protéine de fusion entre le récepteur du TNFα et un fragment d'IgG1 humaine)
- **Antagonistes des récepteurs de cytokines** : anakinra Kineret® (antagoniste du récepteur de l'IL1)
- **Anticorps monoclonaux anti-cytokines** :
  - infliximab Remicade® (IgG1 chimérique anti TNFα)
  - adalimumab Humira® (IgG1 recombinante anti TNFα)

Procédure diagnostique devant un syndrome inflammatoire inexpliqué

Infection = 50 %

- Infection chronique (bas bruit) : endocardite infectieuse, surinfection de prothèse articulaire ou valvulaire, foyer infectieux sinusien, dentaire ou abdominal
- Infections bactériennes chroniques : borrélioses, rickettsioses, tuberculose
- Examens à réaliser :
  - *Hémocultures répétées*
  - ETO
  - *IDR, BK crachats, radiographie des poumons*
  - Sérologies virales (VIH++) et bactériennes (borrélioses, rickettsioses)
  - ECBU
  - Radiographie des sinus, panoramique dentaire

Cancer

- Lymphomes (maladie de Hodgkin ++)
- Tumeurs solides (cancer du rein ++)
- *Examens à réaliser :*
  - Scanner thoraco-abdomino-pelvien
  - Endoscopies digestives
  - Mammographie
  - Fibroscopie bronchique
  - LDH, IEPP, IEPU
  - Myélogramme ou BOM
  - Ponction ganglionnaire

NB : PET-SCAN = intéressant pour détecter une infection profonde ou une tumeur mais sa place n'est pas encore bien définie

Maladie de système

- Maladie de Horton et PPR, lupus, PAN, PR, sarcoïdose
- *Examens à réaliser :*
  - Recherche d'une atteinte rénale ou hépatique
  - Marqueurs biologiques d'auto-immunité (FAN, FR, ANCA)
  - Bilan du complément : C3, C4 et CH50
  - BAT (biopsie artère temporale)
  - ECA et LBA

Pathologie thrombo-embolique

- Echo-doppler veineux
- *Scintigraphie pulmonaire ventilation/perfusion*
- Angiographie

Conduite à tenir devant une VS anormale

VS élevée si VS ≥ âge/2 (homme) ou VS ≥ (âge + 10)/2 (femme)

Pour interpréter une VS il faut au moins 4 choses :
NFS, EPP, Fg et CRP

- NFS : recherche une anémie, une polyglobulie, des hématies en rouleaux au frottis
- Fg et CRP : sd inflammatoire biologique
- EPP : recherche une Ig monoclonale ou confirme le Sd
  - Si hyperγglobulinémie (mono ou polyclonale) : l'augmentation de la VS est liée à l'hyperγglobulinémie
  - Si α2 globulines > 8 g/L avec Fg et CRP élevés, la VS est liée à un Sd inflammatoire

Principales causes de variation de la VS

↗VS	↘VS	VS constante
• Inflammation • ↗ Ig plasmatiques • *Anémie* • *Grossesse*	• Polyglobulie • Cryoglobuline	• Fièvre • Anti-inflammatoires

Pièges...

- Haptoglobine faussement basse si hémolyse associée à une inflammation
- Fibrinogène faussement normal si CIVD ou SAM (syndrome d'activation macrophagique)
- Sd inflammatoire avec CRP normale : lupus et virus
- L'albumine et la transferrine sont les 2 protéines qui baissent de façon physiologique au cours de l'inflammation

L'EPP en chiffres simples...

- EPP : valeurs normales des différents pics :
  « 40 - 3 - 6 - 9 - 12 »
  - Albumine : 40 g/L
  - α1 globulines : 3 g/L
  - α2 globulines : 6 g/L
  - β globulines : 9 g/L
  - γ globulines : 12 g/L

Causes des hypergammaglobulinémies POLYclonales	
Avec sd inflammatoire	**Sans sd inflammatoire**
1. Infections chroniques · Bactéries : TB +++, foyers profonds · Virus : VIH +++, hépatites virales ++ (VHC, VHB), CMV et EBV · Parasites : paludisme +++ **2. Maladies ganglionnaires** · Sarcoïdose · Lymphomes **3. Maladies auto-immunes +++** · PR +++ · LES +++ · Sd de Sharp, Gougerot Sjögren	**1. Maladies du FOIE** · Hépatopathies chroniques (toxiques, auto-immunes, médicamenteuses, granulomateuses) · CIRRHOSE +++ **2. Maladies du REIN** · Néphropathie à IgA

113 - ALLERGIES ET HYPERSENSIBILITÉS CHEZ L'ENFANT ET CHEZ L'ADULTE

Définitions	
Hypersensibilité	Symptômes provoqués par l'exposition à un stimulus, à une dose tolérée par des sujets normaux
Allergie	· Réaction d'hypersensibilité de mécanisme IMMUNOLOGIQUE · « allergie = immunologie » · On distingue 2 grands types d'allergies : IgE dépendant et non IgE dépendant (Gell & Coombs)
Atopie	· Facilité anormale à synthétiser des *IgE spécifiques* vis-à-vis d'allergènes naturels entrant en contact avec l'organisme par les voies naturelles. Ex : dermatite atopique, asthme allergique, rhinite allergique, allergie alimentaire

Définitions		
Allergène	Ag susceptible d'induire une réaction d'hypersensibilité	
Haptène	Molécule de faible poids moléculaire devant se lier à une molécule porteuse pour devenir immunogène	
Pneumallergènes = Respiratoires	**Trophallergènes** = Alimentaires	**De contact** = Cutanés
·Acariens (poussières) ·Blattes ·Phanères d'animaux ·Moisissures, levures ·Pollens ·Farine de blé (boulangerie), isocyanates (peinture)	·Œuf (blanc++) ·Lait ·Arachide ·Blé ·Fruits secs à coque ·Fruit du groupe LATEX : banane, kiwi, avocat ·Poissons, crustacés ·Médicaments (β lactamines)	·Chrome, nickel ·Teintures capillaires ·Latex et caoutchouc ·Médicaments **Allergènes injectables** ·Venins d'hyménoptères ·Médicaments

Hypersensibilité		
Immunologique = ALLERGIE (Classification de Gell & Coombs)		**Non immunologique**
IgE dépendante	Non IgE dépendante	Manifestations cliniques similaires mais mécanisme non spécifique
Type 1 = hypersensibilité immédiate	**Type 2 = cytotoxique**	
· L'allergène est reconnu par des IgE spécifiques déjà fixées sur les mastocytes et PN basophiles · Dégranulation des mastocytes et PN basophiles · Exemples : - Dermatite atopique - Allergie alimentaire - Asthme allergique - Rhinite allergique - Urticaire aigue - Œdème de Quincke - Choc anaphylactique NB : toutes les hypersenbilité IgE dépendantes ne sont pas atopiques. L'atopie a une définition bien précise : · Allergène naturel et · Voie naturelle de contact et · ATCD familiaux	· Reconnaissance de l'allergène FIXÉ sur les cellules du sujet par des IgG et IgM · Activation du complément et destruction de la cellule cible · Exemples : anémie hémolytique ou thrombopénie immuno-allergiques	· Histaminique : fausse allergie · Cholinergique · Toxique (aspirine, IEC) · Activation cellulaire non immunologique
	Type 3 = dépôts de complexes immuns	
	· Reconnaissance de l'allergène CIRCULANT par les IgG et IgM · Formation de complexes immuns solubles · Dépôts tissulaires des complexes · Réaction inflammatoire · Exemples : pneumopathie d'hypersensibilité, maladie sérique	
	Type 4 = médiation cellulaire retardée	
	· Reconnaissance de l'allergène par les LYMPHOCYTES T sensibilisés · Exemples : eczéma de contact	

Physiopathologie de l'hypersensibilité immunologique ou allergie	
1ère étape **phase de SENSIBILISATION**	**2ème étape** **phase EFFECTRICE**
· PAS de manifestation clinique · Réaction d'hypersensibilité détectable par des marqueurs immunologiques - Prick test pour le type 1 - Patch test pour le type 4 NB : Le délai de sensibilisation est variable selon l'individu (une allergie peut donc apparaître après des années de consommation d'un médicament ou d'un aliment +++)	· Manifestations cliniques = révélation de l'allergie - immédiate pour le type 1 - retardée de quelques jours pour le type 4 NB : *Les manifestations cliniques ne sont pas forcément en rapport avec la voie d'entrée. Exemples :* · Eruption cutanée due à un allergène alimentaire type protéine de lait de vache · Asthme due à l'aspirine (Sd de Widal)

Epidémiologie

- Prévalence des maladies allergiques en augmentation dans les pays développés
  - 4[ème] rang OMS = pb de santé publique
  - 20-30% de la population générale a un terrain atopique
- Les tableaux cliniques de la maladie atopique se modifient avec l'âge du patient

Dermatite atopique ↓	Expression la plus précoce (10% des enfants < 3 ans)
Rhinite allergique + Asthme allergique ↓	Mode d'expression le plus fréquent chez les adolescents et les adultes jeunes
Choc anaphylactique	Concerne l'adulte : · Médicaments : anesthésiques, curares, ATB, produits de remplissage (gélatine) · Protéines, latex · Aliments · Venins d'hyménoptères
Allergie alimentaire	· Tout âge confondu

Facteurs favorisants

Facteurs prédisposants	Facteurs déclenchants	Facteurs aggravants
· Génétiques (atopie +++) · Environnementaux : - Alimentaires : diversification très précoce - Infections - Pollution atmosphérique (diesel)	Allergènes	· Environnementaux +++ : - Infections (VRS et asthme) - Tabagisme (passif, actif) +++ - Pollution - Alimentation (alcool) - Effort physique (allergie au blé) - Chaleur + humidité = acariens · Psychiques : stress, émotion forte

Hypersensibilité immédiate de type 1

Principales manifestations cliniques

Cutanéo-muqueuses	Systémiques = Choc anaphylactique
Cutanéo-muqueuses · Urticaire - Superficielle - Profonde : œdème de Quincke · Dermatite atopique **Respiratoires** · Nasale : rhinite · Bronchique : asthme **Oculaire** · Conjonctivite **Digestives** · Sd oral : prurit, œdème des lèvres, du palais · Vomissements, diarrhée · Douleurs abdominales	· 1[ers] signes : prurit des paumes et des plantes Ensuite apparaissent les signes : · Cutanés : urticaire aigue, œdème ou rash écarlate · CV : tachycardie sinusale, hypotension · Respiratoires : - Gêne haute : œdème laryngé - Gêne basse : bronchospasme - Cyanose · Digestifs : nausées, vomissements, douleurs abdominales, sensation de plénitude gastrique · Autres : conjonctivite, transpiration, salivation NB : en cours d'anesthésie le choc anaphylactique se manifeste par : · Un collapsus nu avec risque d'arrêt cardiaque immédiat (anaphylaxie cardiaque) · Un bronchospasme serré

Stratégie diagnostique

Diagnostic positif :
tryptase sérique ↗
hyperéosinophilie

↓

Bilan étiologique :
Tests cutanés
IgE spécifiques
Epreuve d'éviction de l'allergène
± Tests de provocation

3 urgences allergiques

- Choc anaphylactique
- Œdème laryngé
- AAG : asthme aigu grave

Stratégie diagnostique dans l'hypersensibilité de type 1

Eléments d'orientation biologique

Tryptase sérique	Hyperoésoniphilie
· Dosage recommandé dans les heures qui suivent un accident allergique (signe la dégranulation mastocytaire) · Augmentation corrélée à la gravité de l'accident	· Inconstante et aspécifique

Bilan étiologique immuno-allergique

Tests cutanés	IgE spécifiques	Tests de provocation
· En 1ère intention : PRICK TESTS ++++ - *Allergène appliqué sur l'avant-bras à l'aide d'une légère piqûre indolore* - Lecture 20 min plus tard - Positivité si érythème + papule · IDR à concentrations croissantes : utilisées pour les allergènes injectables (médicaments, venins d'hyménoptères)	· Pas en 1ère intention · Plusieurs méthodes de dosages dont les RAST NB : *L'augmentation des IgE TOTALES ne renseigne pas sur l'existence d'un mécanisme allergique (parasitoses +++)*	· Permettent de confirmer le rôle de l'allergène dans le déclenchement des symptômes · Se font en hospitalisation, par une équipe spécialisée et entraînée

Principes de traitement

Etiologique

· EVICTION de l'allergène ++++

· Si éviction impossible (ex : pollen) = *immunothérapie spécifique ou désensibilisation*

NB : allergie alimentaire = régime d'éviction avec le concours d'un diététicien spécialisé

Symptomatique

Médicaments	Cure thermale
· Antihistaminiques (anti H1 ++) -*Ancienne génération = sédatifs et anticholinergiques (Atarax®, Polaramine®)* -Nouvelle génération = peu d'effets secondaires [Clarityne®, Zyrtec®, Xyzall®, Telfast®, Mizollen®, Primalan®] · Corticoïdes locaux ou généraux · Bronchodilatateurs · Adrénaline	

EDUCATION +++

<u>Documents écrits</u>

· **Carte d'allergique** (conservée avec les papiers d'identité, précise le type d'accident, les agents authentifiés, les mesures d'éviction, le traitement d'urgence)

· **Compte rendu détaillé et bilan allergologique**

· **PAI : protocole d'accueil individualisé en milieu scolaire**

<u>CAT en cas d'urgence</u>

· **Trousse d'urgence**

· **Protocole de soins et d'urgence** appliqué par l'établissement scolaire en cas de crise à l'école

Règles hygiéno-diététiques

· *Pas de tabac (actif ou passif), pas d'alcool*

· Activité physique régulière

· Pas d'arrêt du traitement

· Pas d'automédication

· Soutien psychologique

Quelques précisions sur...

Les mesures d'éviction des allergènes

- **Acariens** :
  - Hygiène de la maison (lavage régulier des tapis, rideaux, canapé)
  - Hygiène de la chambre à coucher ++++ (sommier à lattes, housses anti-acariens, limiter les peluches, remplacement de la moquette par un sol lisse et lavable, aérer de façon prolongée, T° de la chambre à 19°C)
  - Utilisation d'acaricides
- Eviction des **animaux domestiques**
- **Allergènes alimentaires** : diversification alimentaire prudente et tardive, pas d'aliments allergisants (arachide, groupe latex = banane, kiwi, avocat ; blanc d'œuf)
- **Allergènes professionnels** : aménagement du poste de travail, protections (éviction du contact)

L'immunothérapie spécifique

- Objectif : réduire l'INTENSITÉ des symptômes
- Consiste en l'administration (injection SC ++ ou voie sublinguale) de doses progressivement croissantes de l'extrait allergénique
- Indications :
  - Affections allergiques RESPIRATOIRES (asthme, rhinoconjonctivite)
  - Allergies aux venins d'hyménoptères (traitement de référence)
- Durée du traitement prolongée (3 à 5 ans)
- Surveillance clinique de 30 min (TA, DEP) après chaque injection. Le médecin doit pouvoir disposer d'adrénaline injectable, de béta 2 mimétiques en sprays et injectables, d'antihistaminiques et corticoïdes injectables

NB : la prise de béta-bloquants (collyres ++) ou d'IEC peut déstabiliser une désensibilisation parfaitement tolérée

Traitement du choc anaphylactique

- Urgence médicale, pronostic vital engagé
- Hospitalisation obligatoire même si évolution initiale favorable
- Arrêt immédiat de l'exposition allergénique
- Malade en décubitus dorsal tête basse et jambes surélevées (en absence d'asthme ou d'œdème laryngé) = position de Trendelenbourg
- Oxygénothérapie
- 2 VVP de bon calibre
- Traitement du choc :
  1 ➲ **Adrénaline** = médicament à administrer en priorité
    - Injection par voie IM (face antérolatérale de cuisse) éventuellement relayée par voie IVSE
    - 0,01 mk/kg IM renouvelable une fois si pas d'effet au bout de 15 min (effet jugé sur le chiffre de TA)
    - Stylo auto-injecteur Anapen® dans les trousses d'urgence

  2 ➲ **Remplissage vasculaire** par solutés cristalloïdes de préférence

  3 ➲ **Corticoïdes IV à forte dose**
- Traitement d'un éventuel bronchospasme : béta 2 mimétiques
- Traitement du prurit d'une réaction urticarienne : anti-histaminique H1

Traitement de la rhinoconjonctivite allergique

1. Eviction de l'allergène
2. Traitement symptomatique :

- Anti-histaminiques H1 oraux +++
- Traitement locaux :
  - Rhinite : corticoïdes locaux, anti H1 locaux ou cromones
  - Conjonctivite : anti H1 locaux ou collyres anti-dégranulants (cromoglycate disodique, NAAGA)

- NB : dans la rhinite pollinique, les anti H1 sont plus efficaces s'ils sont prescrits en pré-saisonnier avant le début des symptômes et poursuivis pendant toute la période de pollinisation

114 - ALLERGIES CUTANÉO-MUQUEUSES CHEZ L'ENFANT ET CHEZ L'ADULTE
urticaire/œdème de quincke, dermatite atopique et dermatite de contact

Urticaire	
Superficielle	**Profonde** = œdème de Quincke ou angio-œdème
· Forme commune +++ · L'œdème est dermique · *Lésions* : – **Papules** ou **plaques** érythémateuses ou *rosées à* **bords nets** – Fugaces (< 24H) – Migratrices – PRURIGINEUSES +++ NB : le diagnostic est clinique, la biopsie cutanée n'est jamais nécessaire	· L'œdème est hypodermique · Touche la peau mais aussi les MUQUEUSES · *Peut être isolée ou associée à une urticaire superficielle* · Lésion : tuméfaction ferme, mal limitée, ni érythémateuse, ni prurigineuse *qui provoque une sensation de tension douloureuse* · Topographie : peut être généralisée. Sur le visage touche *préférentiellement les paupières et les lèvres +++* · L'apparition d'une dysphonie et d'une hypersialorrhée est un signe d'alarme +++ NB : l'œdème de Quincke peut être le signe inaugural d'un choc anaphylactique

Formes évolutives	Diagnostic différentiel
· **Urticaire aigue** : épisode unique et résolutif. Aucun examen complémentaire n'est nécessaire · **Urticaire chronique** : poussées évoluant depuis plus de 6 semaines. Le plus souvent idiopathique mais peut être révélatrice d'une pathologie sous jacente	· Eczéma aigu du visage : mais pas de lésion muqueuse, lésions fixes et suintantes · Pemphigoïde bulleuse au stade pré-bulleux · Erythème polymorphe · Maladie de Still : éruption fébrile et vespérale

Principales causes d'urticaires

Urticaires physiques	Urticaires de contact
· Dermographisme · Urticaire retardée à la pression · Urticaire cholinergique · Urticaire au froid · Urticaire aquagénique · Urticaire solaire	· LATEX +++ · Piqûres d'hyménoptères
Urticaires alimentaires	**Urticaires médicamenteuses**
· Poisson, porc, œufs crustacés · Lait, alcool · Tomate, fraise, fruits exotiques · Arachide, noisette · Colorants, anti-oxydants	· Cause fréquente · ATB : ß lactamines · Anesthésiques : curares · AINS, aspirine · IEC · Produits de contraste (iodés) · Sérums et vaccins
Autres causes	**Œdème angio-neurotique**
· Virus : VHB, EBV, CMV · Parasites : giardase, ascaridiase, toxocarose	· Déficit en C1 estérase · Angio-œdème récidivant sans urticaire superficielle · Respect des paupières +++, atteintes des extrémités

Traitement des urticaires

Urticaire aigue superficielle isolée

· Anti H1 pendant 1 semaine
· ± corticoïdes oraux (voire IV) les premiers jours dans les formes profuses

Urticaire chronique idiopathique

· Anti H1 en première intention pendant 3 mois puis arrêt progressif après disparition des poussées
· Si pas d'amélioration après 4 semaines de traitement anti H1 alors :
- soit augmentation de la posologie
- soit association avec un autre médicament (anti H1, inhibiteur de la dégranulation, anti H2)

Œdème de Quincke

· Hospitalisation en urgence en réanimation
· Oxygénothérapie
· **Adrénaline** : aérosol voire SC ou IM si dyspnée.
· **Corticoïdes** par voie parentérale méthylprédenisolone Solu-Médrol®
· **Anti H1** par voie parentérale Polaramine®

· Contre-indication à vie du médicament +++
· Le contre-indication doit être notifiée par écrit ++
· Une urticaire médicamenteuse doit être déclarée à la **pharmacovigilance ++**

ECZÉMAS

Définition

· Groupe de dermatoses inflammatoires ayant des caractéristiques cliniques et histologiques communes (mais des mécanismes physiopathologiques différents)
· Lésions érythémato-vésiculeuses et très PRURIGINEUSES, fixes et mal limitées (contours émiettés)

Diagnostic positif

Eczéma aigu	Eczéma chronique
Evolution en 4 phases : 1. Erythémateuse (± oedémateuse) 2. Vésiculeuse 3. Suintante (rupture des vésicules) 4. Croûteuse et desquamative Puis guérison sans cicatrice	Le plus souvent polymorphe +++ : · Eczéma lichénifié : modification de la peau liée au prurit (épaississement, pigmentation, aspect quadrillé) · Eczéma sec : érythème recouvert d'une desquamation fine · Eczéma kératosique (paumes et plantes) : lésions fissuraires douloureuses et hyperkératosiques · Eczéma craquelé (membres inférieurs)

Principaux types d'eczémas

Dermatite atopique +++ Eczéma de contact ++	Eczéma nummulaire Eczéma variqueux Dysidrose

DERMATITE ATOPIQUE

Epidémiologie

- Touche 10 à 20 % des enfants +++
- Dermatose de l'enfant la plus fréquente
- Age de début < 1 an

Critères diagnostics (UKWP)

- **Critère obligatoire** = PRURIT
- **Associé à au moins 3 des critères suivants** :
  - ATCD personnels d'eczéma dans l'enfance (plis de flexion ou joues)
  - ATCD personnels d'asthme ou rhinite allergique
  - ATCD familiaux d'atopie au 1er degré (pour les enfants < 4 ans)
  - ATCD de peau sèche généralisée (xérose) au cours de la dernière année
  - Topographie des lésions :
    - Eczéma des grands plis
    - Eczéma des joues, du front et des convexités chez l'enfant < 4 ans
  - Début des signes avant l'âge de 2 ans

NB : le diagnostic est clinique, aucun examen complémentaire n'est nécessaire

Topographie selon l'âge

Nourrisson et jeune enfant < 2 ans	Enfant après 2 ans	Adolescent et adulte
· Début dans les premières semaines de vie · Topographie : atteinte symétrique des **convexités visage** (respect du nez) · Extension : oreilles (fissure rétro-auriculaire), cuir chevelu, tronc, membres · Xérose fréquente · Prurit constant après l'âge de 3 mois, souvent associé à des troubles du sommeil	· Topographie : lésions localisées **aux plis** +++ (cou, coudes, genoux) et aux extrémités (mains et poignets, chevilles). · La lichénification est un symptôme fréquent et témoigne d'un prurit localisé persistant	· La majorité des DA disparaît dans l'enfance · Quand la DA persiste, elle garde le même aspect que chez l'enfant de plus de 2 ans

Diagnostic différentiel

Nourrisson

- Dermatite séborrhéique du nourrison +++ (début + précoce < 3mois, guérison spontanée vers 6 mois)
- Gale du nourrisson
- Eczéma associé à un déficit immunitaire
- Psoriasis « inversé » ou psoriasis des langes

Enfant et Adulte

- Gale
- Autres types d'eczémas : eczéma de contact +++

Evolution

- Chronique → retentissement psycho-social
- Evolution par poussées entrecoupées de remissions
- Guérison dans 90% des cas avant l'âge de 10 ans

Complications de la dermatite atopique

Surinfections cutanées	Dermites de contact
· Bactéries : staphylocoque doré +++ · Virales : – HSV 1 +++ (pustulose disséminée de Kaposi Juliusberg) – HPV : verrue vulgaire – Pox virus : molluscum contagiosum	· Sensibilisation de contact aux topiques utilisés pour les soins locaux
Retard de croissance	**Complications ophtalmologiques**
· Se corrige quand la DA est traitée efficacement	· Conjonctivite, cataracte (rares)

Education et règles hygiéno-diététiques

- Information et éducation de l'enfant et des parents +++
- Habillement : éviter les textiles irritants (laine, fibres), préférer le coton et le lin
- Augmenter les applications d'émollients par temps froid et sec
- Ongles courts
- Se méfier des contages herpétiques
- Maintenir une température fraîche dans la chambre à coucher. Ne pas trop se couvrir la nuit
- Nourrisson : allaitement maternel prolongé ou lait hypoallergénique HA, diversification alimentaire prudente et tardive
- Eviter l'exposition au tabac (active et passive)
- Activité physique régulière. Douche et émollients après le sport (piscine ++)
- Vacciner normalement (mais en dehors des poussées)
- Mesures de lutte contre les acariens

Traitement des complications

1. **Impétiginisation**
- Localisée : ATB locaux (Fucidine® crème)
- Étendue : ATB PO 1 semaine (Pyostacine®)
2. **Kaposi-Juliusberg**
- Aciclovir IV en urgence

Traitement

Traitement des poussées

- **DC** (dermocorticoïdes) : classe modérée (visage) et forte sur le reste du corps. 1 application /j
  - Pas de DC sur le siège chez le nourrisson +++
- **Antiseptiques cutanés** à appliquer sur peau encore humide (ex : chlorhexidine Bispetine®)
- **Antibiotiques locaux** (Fucidine®) biquotidien pendant 2-3 j seulement
- **Anti H1** pour le prurit

Traitement d'entretien

- **Emollients** pour lutter contre la xérose. A éviter lors de la poussée aigue car mauvaise tolérance
- Préférer les **savons surgras** aux savons classiques
- Bain quotidien court (10 min) et tiède (35°)
- Sécher sans frotter
- **Dermocorticoïdes si nécessaire** : applications intermittentes sur les zones inflammatoires (1-3 fois/semaine) avec contrôle des quantités (15-30 g/mois)
- Soutien psychologique

Traitements d'exception

- Photothérapie combinée (UVA + UVB)
- Ciclosporine : dans les DA graves
- Balnéothérapie

Eczéma de contact

Dermatose inflammatoire prurigineuse liée à une réaction d'hypersensibilité RETARDEE à médiation cellulaire ou type 4 déclenchée par la contact de la peau avec une substance externe (haptène)

Démarche diagnostique

1. Diagnostic positif d'eczéma

↓

2. Diagnostic positif d'allergie de contact

↓

3. Diagnostic étiologique (identification de l'allergène)

Diagnostic positif d'eczéma

- **Lésions** d'eczéma aigu identiques à la DA, évoluant en 4 phases mais il ne s'agit pas d'une manifestation d'atopie
- **Topographie**
  - Visage et OGE : aspect très oedémateux
  - Mains et pieds : aspect de dysidrose (vésicules dures enchâssées)
- **Formes chroniques** :
  - Lichénification : peau épaissie, quadrillée et pigmentée en raison du prurit
  - Keratodermie palmo-plantaire : lésions fissuraires et hyperkératosiques
  - Eczéma nummulaire : lésions arrondies en pièce de monnaie eyrthémato-squameuses

Diagnostic positif d'allergie de contact

- **Délai d'apparition** : 24-48H après le contact avec l'allergène
- **Topographie** : initialement au niveau de la zone de contact avec l'allergène (extension à distance possible)
- **Chronologie** :
  - Apparition des poussées lors du contact avec l'allergène
  - Amélioration en l'absence d'allergène (vacances, WE si eczéma professionnel)

Diagnostic différentiel

- **Dermite d'irritation** +++ : secondaire à une agression physique ou chimique DIRECTE sans mécanisme immunologique. Les lésions sont strictement limitées à la zone de contact et elle atteint la majorité des sujets qui sont en contact avec le produit. La symptôme prédominant est la brûlure. Les PATCH test sont négatifs
- **Dermatite atopique**
- Mains et pieds : dysidrose palmo-plantaire
- Œdème du visage : érysipèle, œdème de Quincke, zona

Diagnostic étiologique = identification de l'allergène

Interrogatoire

- Profession exposée : peintre, maçon, coiffeur, horticulteur, infirmière
- Médicaments/cosmétiques/bijoux fantaisie (nickel)/cuir

Test épicutanés ou patch tests

(indispensables pour obtenir un diagnostic de certitude)

- Réalisés à distance d'une poussée aigue d'eczéma, en absence de traitement corticoïde en cours
- Technique :
  - Application en peau saine (dos), sous occlusion (sparadrap) d'une batterie standard européenne d'allergène pendant 48H ± complétée avec des batteries plus spécialisées
  - Lecture à 48H après avoir enlevé les tests (une seconde lecture est réalisée à 72-96H voire 7j si l'allergène testé est un corticoïde)
- Résultats :
  - Test négatif = peau normale → allergène non exclu car faux-négatifs possibles
  - Test positif = lésion d'eczéma aigu (érythème, papule, vésicule) cotée de + à ++

NB:

Les résultats des tests épicutanés doivent êtres confrontés aux données de l'interrogatoire. Un résultat positif peut témoigner d'une sensibilisation ancienne sans rapport avec les lésions récentes

Traitement

Etiologique	Symptomatique
· Eviction de l'allergène · Si éviction de l'allergène impossible : éviction du contact (protections = lunettes, masque, gants, combinaison) · Si eczéma professionnel : - *Certificat d'arrêt de travail* - *Certificat médical initial et déclaration de maladie professionnelle indemnisable* - *Aménagement du poste de travail / Reclassement professionnel* - Collaboration avec le médecin du travail par l'intermédiaire du patient	· **Dermocorticoïdes** : lutte contre l'inflammation. - 1 app/j sur la zone atteinte pendant 1 semaine - puis sevrage progressif en alternance avec une crème hydratante - Classe adaptée à la topographie : modérée (visage) à forte (reste du corps) - Galénique adaptée au type de lésion : · Pommade si lésion sèche · Crème ou gel sur lésion suintante ou pli · Lotion si cuir chevelu · **Emollients** : lutte contre la xérose (eczéma chronique) · **Antiseptiques** : lutte contre la surinfection - Désinfection locale 1 fois/j (chlorhexidine) - Si impétiginisation : · *Localisée : ATB locaux (Fucidine® crème)* · *Étendue : ATB PO 1 semaine (Pyostacine®)* · **Antihistaminiques** : lutte contre le prurit

Un exemple de pathologie professionnelle…

Tableau N° 15 bis du régime général

Affections de mécanisme allergique provoquées par les amines aromatiques, leurs sels, leurs dérivés notamment hydroxylés, halogénés, nitrés, nitrosés, sulfonés et les produits qui en contiennent à l'état libre

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Dermite d'irritation	7 jours	Utilisation des amines aromatiques, de leurs sels, de leurs dérivés et des produits qui en contiennent à l'état libre, tels que matières colorantes, produits pharmaceutiques, agents de conservation (caoutchouc, élastomères, plastomères), catalyseurs de polymérisation, graisses et huiles minérales
Lésions eczématiformes récidivant en cas de nouvelle exposition au risque ou **confirmées par un test épicutané**	15 jours	
Rhinite récidivant en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmée par test	7 jours	
Asthme **objectivé par des explorations fonctionnelles respiratoires** récidivant en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmé par test	7 jours	

115 - ALLERGIES RESPIRATOIRES CHEZ L'ENFANT ET CHEZ L'ADULTE

Définitions

- Les allergies respiratoires recouvrent 3 maladies distinctes :
  - **Asthme et rhinite allergique** (hypersensibilité immédiate de type 1 IgE dépendante)
  - **Alvéolite allergique extrinsèque** = pneumopathie d'hypersensibilité (hypersensibilité à complexes immuns de type 3)

Epidémiologie

- Asthme : 10 % de la population
- Rhinite allergique : 30 % de la population
- La rhinite est un FDR de l'asthme

Comment reconnaître le caractère allergique d'une atteinte respiratoire ?

Le caractère allergique est évoqué par la REVERSIBILITE des symptômes déclenchés lors de l'exposition à un allergène dans un contexte d'unité de lieu, de temps et d'action

Unité de temps	Unité de lieu	Unité d'action
•Les signes surviennent toujours à la même période de l'année. •Exemples : –Rhinite aux graminées pendant la pollinisation (mai à juillet) –Rhinite aux acariens : prédomine la nuit (exposition à partir de la literie)	•Les symptômes surviennent dans l'endroit où se trouve l'allergène (région, habitation avec un chat…)	•Les symptômes sont toujours les mêmes chez un même patient

Rhinite allergique

Symptômes

Diagnostic positif

- Rhinorrhée claire, aqueuse, de début brutal
- Obstruction nasale
- Eternuements en salve
- Prurit nasal

Signes d'alarme remettant en cause le diagnostic de rhinite allergique

- Anosmie ou agueusie (polypose naso-sinusienne +++)
- Rhinorrhée purulente, croûteuse
- Rhinorrhée unilatérale
- Epistaxis

Classification OMS-ARIA

Durée des symptômes	**Intermittente** Symptômes : · < 4 j/semaine ou · < 4 semaines/an	**Persistante** Symptomes : · ≥ 4 j/semaines ou · ≥ 4 semaines /an
Intensité des symptômes	**Légère** · Sommeil normal · Activités sociales et loisirs normaux · Activités scolaires et professionnelles normales · Symptômes peu gênants	**Modérée à Sévère** · Sommeil perturbé · Activités sociales et loisirs perturbés · Activités scolaires et professionnelles pertubées · Symptômes gênants

Bilan paraclinique

Test cutanés allergologiques	IgE	Tests de provocation (rares)
· **Prick Tests** : indispensables en 1ère *intention*	· IgE totales : inutiles · IgE spécifiques : *à réaliser si prick* tests impossibles ou discordants. Pas en dépistage ++++	· Voie conjonctivale, nasale ou bronchique si pneumallergènes · Voie labiale ou orale si trophallergènes · Allergies professionnelles +++

Traitement de la rhinite allergique

Traitement étiologique

- Eviction de l'allergène +++
- Mesures d'éviction des allergènes domestiques (acariens) +++

Traitement symptomatique

Lutte contre la rhinorrhée :

- **Antihistaminiques**
  - Oraux (2ème génération +++)
  - Locaux : dans le nez ou dans les yeux : azélastine Allergodil® spray nasal ou collyre
- **Corticoïdes** (agissent sur l'obstruction nasale)
  - Locaux : voie nasale (idem que ceux de l'asthme) béclométasone Béconase®
  - Par voie générale (cure courte : prednisone Cortancyl ®
- **Anticholinergiques** : bromure d'ipratropium Atrovent nasal®, efficace uniquement sur la rhinorrhée

Lutte contre l'obstruction :

- **Cromones** en collyre +++ : cromoglycate
- **Décongestionnants** = vasoconstricteurs nasaux par voie nasale ou orale. oxymétazoline Aturgyl®
- **Immunothérapie spécifique** (à tous les stades au delà de la rhinite *légère intermittente*)

Rhinite intermittente	
Légère	· Anti H1 (oral ou local) pendant 1 semaine · *± décongestionnant pendant quelques jours*
Modérée à sévère	Pendant 1 semaine · *Anti H1 (oral ou local) ou corticoïde local* · ± décongestionnant ou cromones pendant quelques jours pour l'obstruction

Rhinite persistante	
Légère	Pendant 2 à 4 semaines · Anti H1 (oral ou local) ou corticoïde local · ± décongestionnant ou cromones pendant quelques jours pour l'obstruction Si traitement efficace poursuite 1 mois supplémentaire
Modérée à sévère	· Corticoïdes locaux d'emblée pendant 2-4 *semaines + 4 semaines en dose d'entretien si* efficaces · Si inefficaces : ajouter - antiH1 si prurit et éternuements +++ - Ipratropium si rhinorrhée - Décongestionnant ou corticoïde si obstruction majeure

115 bis - DÉFICIT IMMUNITAIRE

Classification selon le type

Déficit de l'immunité spécifique = adaptative	Déficit de l'immunité non spécifique = innée
· **DI humoraux** : *anomalie de fonctionnement des* lymphocytes B (production d'Ig altérée) · **DI cellulaires** : anomalie de fonctionnement des lymphocytes T · **DI combinés** : humoral + cellulaire	· **DI des cellules phagocytaires** : polynucléaires, monocytes/macrophages · **DI du système du complément** NB : Le complément a 2 rôles majeurs (qui peuvent être altérés) : · Lutte contre les infections bactériennes · Elimination des complexes circulants

Classification selon l'étiologie

DI secondaires	DI primitifs
· Atteinte de l'immunité cellulaire surtout +++ · Immunité humorale le plus souvent normale · DI moins profonds que les DI primitifs	· Nombreux (plus de 100) mais rares sauf : – Déficit sélectif en IgA – DICV : déficit commun variable

Etiologies des déficits immunitaires

DI secondaires

- INFECTIONS (cause et conséquence des DI) :
  - Virales : *VIH ++++, rougeole et rubéole*
  - Parasitaires : parasitoses chroniques
- TUMEURS :
  - Hémopathies malignes B (LLC, Waldenström, MYELOME) : hypo γ globulinémie et déficit de production d'Ac après stimulation
  - Maladie de Hodgkin : déficit de l'immunité cellulaire (immunité humorale normale)
  - Tumeurs solides : idem Hodgkin (malnutrition, iatrogénie)
- IATROGENIE :
  - *Agents cytotoxiques :chimiothérapies et* immunosuppresseurs (déficit des PNN +++)
  - Radiothérapie
  - Corticoïdes
  - Phénytoïnes, chloramphenicol
  - Splénectomie

- **Hypercatabolisme** = Hypo γ globulinémie
  - Sd néphrotique
  - Entéropathie exsudative
- **Perte protidique** : IRC, malnutrition (anorexie, Kwashiorkor)
- **Diabète**
- **T21**
- **Sarcoïdose**
- **Cirrhose OH**
- **Drépanocytose**
- **Intervention chirurgicale**
- **Grossesse**
- **Brûlures**

Etiologie des déficits immunitaires

DI primitifs

DIP humoraux : 70% des DIP

- DICV ++++ :
  - Hypogammaglobulinémie à expression variable (IgG sériques abaissées contrastant avec un taux de LB sanguin normal)
  - DI primitif le plus fréquent de l'adulte
- Déficit sélectif en IgA ++++ :
  - Fréquent (1/300) : le plus souvent asymptomatique (75%)
  - Réactions d'hypersensibilité lors de la perfusion de produits dérivés du sang contenant des IgA.
  - 3 types de complications : infections (giardase), auto-immunes (lupus) et néoplasiques (Sd lymphoprolifératifs)
- Déficit sélectif en IgG : le déficit en IgG2 expose aux infections à germes encapsulés
- Maladie de Bruton : Agammaglobulinémie congénitale liée à l'X (absence de LB) = infections répétées touchant le jeune garçon
- Déficits immunitaires avec hyper IgM (rares)

DIP cellulaires (rares)

Sd de Di George = absence de lymphocytes T par absence de thymus

DIP combinés (exceptionnels)

- DICS : DI combinés sévères = le plus souvent lymphopénie B et T profondes
- Sd de Wiskott-Aldrich : triade = eczéma, purpura thrombopénique et infections répétées
- Ataxie-télangiectassie
- Sd de Buckley : abcès récurrents à staphylocoque et candida, atteinte cutanée et ophtalmologique avec retard mental
- Sd de Purtilo (lié à l'X) : réaction anormale au virus EBV avec mononucléose fatale
- Sd de Canale Smith : Sd lupique chez des enfants < 12 ans

DIP des cellules phagocytaires (rares)

Maladie granulomateuse chronique et Maladie de Chediak Higashi

DIP du complément

- Déficit en C2 et C4 : les plus fréquents → Sd lupique
- Déficit en C3 = infections à germes encapsulés
- Déficit en fraction terminale (C5 à C8) = infections répétées ou généralisées à *neisseria* (gonocoque, méningocoque)
- Déficit en C1 inhibiteur = œdème angio-neurotique (rare)
- Déficit en CD55, CD59 ou C8 (régulateurs du complément) = hémoglobinurie paroxystiques nocturne

Situations faisant suspecter un déficit immunitaire

Cliniques

<u>Interrogatoire</u>

· ATCD familiaux : DI familial, consanguinité, mortalité infantile précoce et inexpliquée
· Réaction généralisée à un vaccin vivant (BCGite, Polio)

<u>Âge de l'individu</u>

· Avant 3 mois : DI des LT et des PNN (car présence d'Ac maternels jusqu'à cet âge)
· Enfant : infections, retard de croissance et certains signes spécifiques :
- Hypoplasie thymique (Di George), absence de ganglions ou amygdales
- Télangiectasies (ataxie télangiectasie)
- Eczéma chronique (syndrome hyper IgE, Wiskott Aldrich)

· Adulte : DI secondaire le plus souvent
DI primitif à révélation tardive exceptionnel :
- DICV +++
- Granulomatose chronique et maladie de Chediak Higashi (albinisme partiel, troubles neurologiques)

<u>Complications infectieuses</u>

· Peau et tissus mous :
- Abcès récidivants de topographie variable à chaque épisode (déficit des PNN et diabète)
- Zona, récidive de varicelle à l'âge adulte, herpès récidiant, *molluscum contagiosum* ou verrues vulgaires extensives (VIH, lymphome)

· Respiratoires :
- Infections répétées à pneumocoques = hypogammaglobulinémie (DICV ou déficit en IgA)
- Mycobactérie, protozoaire, champignon, virus (DI cellulaire dont VIH +++)

· Méningées :
- Méningites à méningocoque récidivantes : déficit en fraction terminale du complément (C7, C8, C9) congénital ou acquis (LES)
- Méningites récidivantes à germes encapsulés : pneumocoques, méningocoques et *haemophilus influenzae* (déficit en Ig, asplénie anatomique ou fonctionnelle)
- Méningites à germes rares (mycobactéries, *listeria*, cryptocoques) : DI cellulaire T (VIH, lymphomes) ou diabète, alcolisme, hémochromatose

· Urinaires :
- IU récidivantes : diabète

· Digestives :
- Diarrhées chroniques ou récidivantes associées à un retard de croissance chez l'enfant :
· giardase, salmonelles, entérovirus (déficit en IgA)
· isosporose et cryptosoridiose (déficit cellulaire T VIH +++)
- Aphtose ou candidose récidivante : VIH

Situations faisant suspecter un déficit immunitaire

Cliniques

<u>Cancers</u>

· 100 fois plus de cancers chez les ID (+++ ataxie télangiectasie, Wiskott-Aldrich)
· Hémopathies malignes et cancers gastriques (déficits humoraux dont maladie de Bruton et DICV)
· Lymphome, maladie de Kaposi ou cancers du col de l'utérus et du canal anal (VIH)

<u>Lymphoproliférations non malignes</u>

· Se traduisent pas des adénomégalies, une spénomégalie et une hépatomégalie
· 30 % des patients ayant un DICV
· Cette hyperplasie lymphoïde peut évoluer vers un lymphome malin non hodgkinien

<u>Auto-immunité</u>

· Lupus systémique +++, polyarthrite érosive ou non, Sd sec
· PTAI : DICV, VIH +++ (mode de révélation de l'infection)
· AHAI : DICV

Paracliniques

· NFS : frottis = corps de Joly (asplénisme)
· IDR : anergie tuberculinique (déficit cellulaire)
· EPS : hypo γ globulinémie
· CH50 (complément total) et C3, C4 abaissé

Généralités sur les infections

· Neutropénies = infections BACTERIENNES et FONGIQUES
· Immunité humorale (LB) et déficit du complément = infections BACTERIENNES à germes ENCAPSULÉS (pneumocoque, *haemophilus influenzae* et pyocyanique). Plus rarement virus (enterovirus) et parasites (giardase)
· Immunité cellulaire (LT) = infections opportunistes VIRALES, PARASITAIRES, FONGIQUES et MYCOBACTÉRIES (TB+++)
· Absence de rate : pneumocoque, méningocoque, haemophilus, salmonelle

Exploration d'un déficit immunitaire primitif

Examens de première intention :
- NFS (leucopénie) + frottis sanguin (corps de Jolly = asplénie)
- Dosage pondéral des Ig : IgG et sous classes 1 à 4, IgA et IgM
- Sérologies post-vaccinales et post-infectieuses

Examen de 2ème intention :
- Immunophénotypage des lymphocytes sur sang circulant : CD3 (LT), CD 19 et 20 (LB), CD 56 et 16 (NK)
- Etude fonctionnelle des lymphocytes T : évaluée in vitro par le test de transformation lymphoblastique (capacité proliférative des LT vis-à-vis de mitogènes (PHA) ou d'antigènes)
- Etudes fonctionnelle des polynucléaires (étude du mouvement et de l'adhésion, étude des fonctions phagocytaires)
- Etude du complément : voie classique explorée par le dosage de CH50 (étudie les composés C1 à C9), voie alterne explorée par le dosage de l'AP50

DICV: déficit immunitaire commun variable

Définitions et épidémiologie
- DIP le plus fréquent chez l'adulte : 1 / 25 000
- DIP à révélation tardive (20-30 ans)
- Défaut de production des Ig ayant pour conséquence une hypogammaglobulinémie globale et donc une hypo IgG, hypo IgA et hypo IgM
- Touche les 2 sexes
- Prédominance selon l'origine ethnique
- Déficit familial dans 25 % des cas

Clinique
- Infections répétées des VAS (sinusite, bronchite, pneumopathie) ++++
- Infections bactériennes sévères (pleuro-pneumopathie, méningite, septicémie)
- Diarrhée chronique
- Hépatopathie avec HTP
- Splénomégalie
- PTAI, AHAI

Diagnostic
- Dépistage : EPP (hypogammaglobulinémie < 5g/L)
- Dosage de chaque classe d'Ig (importance du déficit en IgG, IgA et IgM) et des sous classes d'IgG
- *Eliminer une cause secondaire d'hypogammaglobulinémie :*
  - Sd néphrotique, entéopathie exsudative, cryoglobulinémie et anticomitiaux
  - Hémopathie maligne (myélome, LLC, lymphome) = IEPP et IEPU, imagerie thoracique et abdominale et BOM
  - Thymome : *scanner thoracique*

Traitement
- Ig polyvalentes IV ou SC avec objectif d'IgG > 5 g/L
- Prévention des DDB et de la colonisation bronchique par des germes résistants (ATBthérapies séquentielles?)
- *Vaccins à virus vivants atténués CI*
- Autres vaccins autorisés (pneumocoque +++)
- Enquête familiale (arbre généalogique) et dépistage systématique des apparentés :
  - Recherche de complications : *infectieuses, auto-immunes ou lymphoprolifératives chez les apparentés*
  - Dosage des Ig

116 - PATHOLOGIES AUTO-IMMUNES

Classification

MAI systémiques	MAI spécifiques d'organes	Maladies associées
<u>**1. Connectivites**</u> · LES : lupus érythémateux disséminé · Sd de Gougerot-Sjögren · Sclérodermie · Dermatomyosites · Connectivite mixte (Sd de Sharp) <u>**2. Sd des antiphospholipides**</u> <u>**3. Vascularites primitives**</u> · PAN · Vascularites à ANCA : Wegener, polyangéite microscopique, Churg & Straus · Maladie de Behçet · Maladie de Takayashu, Buerger, Sd de Cogan · Purpura rhumatoïde · Maladie de Kawasaki	· Thyroïdite de Hashimoto · Maladie de Basedow · Diabète insulino-dépendant ou type 1 · Myasthénie · Pemphigus · Hépatites auto-immunes · Anémie de Biermer · Cytopénies auto-immunes	· PR : Polyarthrite rhumatoïde · SEP : Sclérose en plaque · MICI : maladie de Crohn, RCH (rectocolite hémorragique) · Sarcoïdose

Epidémiologie

- Pathologies auto-immunes fréquentes : probablement 20% des consultations
- Origine le plus souvent inconnue
- Multifactorielles → facteurs favorisants déterminés :
  - Prédominance féminine
  - Expositions aux UV, aux poussières (silice, plastique)
  - Médicaments (lupus induit) : β bloquants, isoniazide, interféron α, anti TNF α
  - Prédisposition génétique (haplotypes HLA)

Anomalies biologiques

AAN (anticorps anti-nucléaires) ou FAN

1. Dépistage
- Par IFI sur frottis de cellules Hep2 en mitose
- Recherche positive si taux > 1/80
- L'aspect de la fluorescence peut orienter (homogène, mouchetée = connectivite, nucléolaire = sclérodermie)

2. Caractérisation :
- Si dépistage positif : recherche des Ac anti ADN natif et des Ac anti-antigènes solubles
- **Ac anti ADN natif** (méthode de Farr ou ELISA) : taux élevés spécifiques du lupus
- **Ac anti antigènes solubles** :
  - Anti Sm : caractéristiques du lupus mais présents dans seulement 30% des cas
  - Anti RNP : taux élevés (connectivite mixte), taux faibles (toutes les connectivites)
  - Anti SSA/SSB : sd de Gougerot Sjögren
  - Anti Scl 70 : sclérodermie
  - Anti centromère : CREST syndrome
  - Anti JO1, anti Ku, anti Pm1 : polymyosite et dermatomyosite

NB : les FAN ne sont pas spécifiques des connectivites même à des taux élevés +++

Anticorps anti-phospholipides

- Ac dirigés contre des facteurs de la coagulation
- Détection par 2 tests :

1. Test fonctionnel : TCA allongé non corrigé par l'apport de plasma normal = anticoagulant circulant ou Ac anti pro-thrombinase

2. Test de dosage : recherche d'Ac anti cardioplides :
   - anticardiolipines (IgG ou IgM) ou
   - anti β2 GP1 ou
   - TPHA-VDRL+

NB :
- Les Ac anti phospholipides entraînent des thromboses et non pas des hémorragies +++
- Les anomalies doivent persister plus de 6 semaines pour être significatives

ANCA : Ac anti cytoplasme des PNN

- c-ANCA :
  IF cytoplasmique → activité anti protéinase 3 (PR3) = maladie de Wegener
- p-ANCA :
  IF périnucléolaire → activité anti myélopéroxydase (MPO) = polyangéite microscopique et maladie de Churg & Strauss

NB : ces anticorps ne sont pas spécifiques de ces vascularites (retrouvés si traitement par cyclines par ex)

Anomalies biologiques

Facteur rhumatoïde

- Un FR est un auto-Ac dirigé contre des IgG (partie Fc)
- Cet auto-Ac est le plus souvent une IgM
- 3 méthodes de détection des FR existent :
  1. Réaction de Waaler-Rose : utilise des GR recouverts de d'IgG
  2. Test au Latex : utilise du latex recouvert d'IgG
  3. Néphélométrie laser (+++ aujourd'hui)
- Les FR sont présents à titre élevés dans 80% des PR de l'adulte mais ils sont également fréquents dans le sd de Gougerot-Sjögren et même chez des sujets normaux ou dans les endocardites d'Osler

NB : les réactions d'agglutination (Waaler Rose, test au latex) ne détectent que les auto-Ac de classe IgM contrairement à la néphélométrie

Ac anti CCP (citrulin cyclic peptide)

- Ce sont des Ac anti-fillagrine
- Très forte spécificité pour la PR (95%) mais sensibilité faible (50%)

Ac anti GR

Peuvent induire une hémolyse par mécanisme de cytotoxicité

1. **Dépistage** : test de Coombs direct (détecte des Ac déjà fixés sur les GR)
2. **Détermination de la classe de l'Ac** (IgG, IgM, IgA) : test de Coombs indirect (détecte la présence d'Ac anti GR dans le sérum)
3. **Détermination de la spécificité de l'Ac** : test d'élution-fixation

Cryoglobulines

Ce sont Ig qui précipitent au froid et qui se solubilisent à nouveau lors du réchauffement. On distingue 3 types :
1. Ig monoclonale unique (IgM +++)
2. Ig polyclonales (complexée à des Ig monoclonales)
3. Ig polyclonales non associées à une Ig monoclonale

Les types 2 et 3 sont dites mixtes : ils sont associés aux connectivites

Principes du traitement des MAI

2 approches sont utilisées :
- Approche anti-inflammatoire non spécifique : corticoïdes
- *Approche anti-inflammatoire spécifique* : immunosuppresseurs, biothérapies

Corticoïdes

- *A faible dose* : effet anti-inflammatoire par action inhibitrice sur l'expression des gènes des cytokines
- *A forte dose* : effet anti-inflammatoire + effets immunosuppresseur et antiprolifératif
- Corticoïdes de référence : prednisone Cortancyl® et prednisolone Solupred®
- Posologie initiale en fonction de la gravité de l'atteinte
  - Formes graves (atteinte rénale, neurologique, hématologique ou vasculaire) : 1 à 1,5 mg/kg/j
  - Poussée grave avec atteinte viscérale évolutive : bolus consécutifs de fortes doses de corticoïdes par voie IV sur 3 jours méthylprédnisolone Solu-Médrol® + relais par corticothérapie orale
- La dose d'attaque est prescrite pour une durée de 6 à 12 semaines suivie d'une diminution progressive des doses
- Pour les traitements prolongés il faut obtenir une dose autour de 7,5 à 10 mg/j (dose frontière pour la survenue d'effets secondaires)

Mesures associées aux corticoïdes

Règles hygiéno-diététiques :
- Régime alimentaire
  - Équilibré (Glc 50%, Lip 30% et Prot 15%)
  - Hypocalorique si surpoids
  - Pauvre en sodium, riche en potassium
  - Pauvre en sucres d'absorption rapide
  - Pauvre en graisses (préférer graisses végétales insaturées)
  - Riche en protéines
- Activité physique régulière
- Arrêt du tabac et de l'alcool

Traitements médicamenteux :
- Prévention de l'ostéoporose cortisonique :
  - vit D 800 UI/j + calcium 1g/j = Cacit D3® 1 sachet/j
  - Biphosphonates résidronate Actonel® 35mg/semaine si plus de 7,5 mg/j de prednisone pendant plus de 3 mois
- Supplémentation potassique selon ionogramme (Kaléorid®)
- Prévention de l'anguillulose maligne si sujet à risque : ivermectine Stromectol® en prise unique
- Traitement d'une éventuelle TB-infection : bithérapie INZ + RFP pendant 3 mois

Education et information sur les risques du traitement :
- Pas d'automédication (AINS +++)
- Pas d'arrêt du traitement
- *Augmenter les doses en cas de fièvre*

Les immunosuppresseurs

- *Ils sont le plus souvent utilisés en association à la corticothérapie*
- *Certains médicaments d'utilisation plus simple (azathioprine Imurel®, méthotrexate Novatrex®) peuvent être utilisés seuls dans les formes contrôlées*

cyclophosphamide Endoxan®

- **Administration IV discontinue** (mensuelle pendant 6 mois puis trimestrielle pendant 2 ans)
- Parfois prise orale continue
- **Effets secondaires** : hématurie, infections, cytopénies
- **Prévention de la toxicité vésicale** :
  - Hydratation abondante
  - uromitexan Mesna®
- ***Prévention des infections opportunistes*** *pour les traitements au long cours* : cotrimoxazole Bactrim®
- ***Surveillance*** : NFS mensuelle

azathioprine Imurel®

- **Prise orale**
- **Peu d'effets secondaires.** Utilisation plus simple que l'Endoxan mais moins efficace
- **Risque d'hépatite**
- **Surveillance** : NFS mensuelle

ciclosporine Néoral® Sandimmun®

- **Prise orale** en 2 fois/j
- **Effets secondaires** : HTA et insuffisance rénale
- **Surveillance** : TA et créatininémie

hydroxychloroquine Plaquenil®

- APS : anti paludéen de synthèse
- **Prise orale**
- **Effets secondaires** : rétinopathie irréversible et dépôts cornéens
- **Surveillance** : ERG (électrorétinogramme), vision des couleurs et grille d'Amsler tous les 6 à 12 mois

mycophénolate mofétil Cellcept®

- Prise orale
- *Moins toxique que les agents alkylants (cyclophosphamide)*
- Effets secondaires : diarrhée, vomissements, neutropénie, infections généralisées

Les immunosuppresseurs

méthotrexate Novatrex®	léflunomide Arava®
· **Administration IM** préférée à la prise orale car plus efficace et mieux tolérée · Dose de 7,5 à 15mg/semaine en 1 seule prise · **Effets secondaires** : - Fibrose hépatique - Fibrose pulmonaire - Cytopénies - Néphrotoxicité · ***Contre-indications +++*** : - Hépatopathies chroniques - *Atteintes respiratoires (à discuter)* - Insuffisance rénale sévère - *Association avec le Bactrim®* · **Prévention stomatites** : Spéciafoldine® (ne pas prendre en même temps que le méthotrexate) · **Surveillance** : NFS, transaminases et créatininémie mensuelles · **Indication préférentielle** : polyarthrite rhumatoïde	· Inhibiteur proche du méthotrexate · **Prise orale** · **Indication** : uniquement la PR **Règles générales sur les immunosuppresseurs** · **Contraception** obligatoire chez la femme en âge de procréer (parfois chez l'homme pour certains IS) · **Allaitement** contre-indiqué · **Vaccins vivants** contre-indiqués (BCG, ROR, fièvre jaune, varicelle) · **Vaccination** contre la grippe et la pneumocoque · **Dépistage et traitement** de tous les foyers infectieux *avant le traitement (TB +++, foyers dentaires)* · **Education** du patient sur le risque infectieux et la CAT en cas de fièvre élevée · **Information** claire, loyale et éclairée sur les bénéfices et les risques du traitement

Les biothérapies

· Neutralisent l'action de cytokines pro-inflammatoires (anti TNFα pour la plupart et IL1 pour l'anankira)
· Toujours en association, jamais seul
· Risques d'infections (TB +++) et d'hémopathies malignes (lymphomes) majeurs
· *Grossesse et allaitements contre-indiqués*

infliximab Rémicade®	anankira Kineret®
· *C'est un Ac monoclonal anti TNF* · ***Perfusion IV** sur 2 heures* · **Indications** : - PR active avec réponse insuffisante au méthotrexate - SPA résistante au méthotrexate - Maladie de Crohn résistante ou avec fistules · **Effets secondaires** : - Intolérance immédiate (choc anaphylactique) **adalimumab Humira®** · **Ac anti TNF** · ***Administration SC** 2 fois/mois* · **Effets secondaires** identiques à l'infliximab **etanercept Enbrel®** · **Récepteur** soluble du TNF · ***Administration SC** 2 fois/semaines* · **Effets secondaires** identiques à l'infliximab	· Antagoniste du récepteur de l'IL1 · *Administration quotidienne par voie SC*

117 - LUPUS ÉRYTHÉMATEUX SYSTÉMIQUE ET SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES

Epidémiologie

- Touche la femme (sex ratio 9/1)
- En période d'activité génitale
- Prévalence : 0,4%
- Plus fréquent et plus grave chez les Antillaises
- Le déficit en C4 prédispose au lupus
- Le lupus est une connectivite qui a une évolution spontanément grave +++

Physiopathologie

Mécanismes lésionnels multiples :

- Lyse cellulaire provoquée par les auto-Ac = cytopénies
- Dépôts ou formation locale de complexes immuns = néphropathies
- Infiltration tissulaire par des lymphocytes auto-réactifs

NB : les AAN peuvent pénétrer à l'intérieur des cellules vivantes mais leur rôle pathogénique reste discuté

Classification ACR du LES (1997)

- 11 critères ⇒ diagnostic de lupus si ≥ 4 critères (utile surtout pour les études cliniques et non pour la pratique)

Atteinte de la peau et des muqueuses

1. Rash malaire
2. Lupus discoïde
3. Photosensibilité
4. Ulcérations orales ou nasopharyngées

Atteinte articulaire

5. Arthrite non érosive touchant au moins 2 articulations

Atteinte des séreuses

6. Pleurésie ou péricardite

Atteinte du rein +++

7. Protéinurie > 0,5 g/24H ou cylindres urinaires

Atteinte du SNC

8. Convulsions ou psychose

Atteinte hématologique

9. Anémie hémolytique ou leucopénie (<4000/mm^3) ou lymphopénie (<1500/mm^3) ou thrombopénie(<100 000/mm^3)

Présence d'auto-anticorps

10. anti ADN natif ou anti Sm ou anti prothrombinase ou anti cardiolipides
11. AAN à taux élevés

Manifestations dermatologiques 80% +++	
Lésions spécifiques du lupus	**Lésions non spécifiques du lupus**
· Prédominent sur les zones photoexposées · On distingue les lésions dermatologiques de : - **Lupus aigu (60%)** +++ · Topographie : Visage = vespertilio (nez et pommettes), décolleté et muqueuses · Lésions érythémateuses émiettées avec squames fines · Accompagnent les poussées aigues et disparaissent sans séquelles - **Lupus sub-aigu** : lésions très photosensibles · Topographie : décolleté et membres mais PAS LE VISAGE · Type : lésions annulaires ou polycycliques - **Lupus chronique** : lupus purement cutané dans 85% · Aspect de lupus discoïde = lésion bien limitée avec squames épaisses et atrophie cicatricielle NB : à l'examen histologique on retrouve une bande lupique en IF à la JDE (IgG + C3)	· Lésions vasculaires +++ : - Inflammatoires = vascularite (purpura infiltré parfois nécrotique, urticaire fixe sans prurit, gangrène distale) - Thrombotiques = SAPL (livédo, ulcère de jambe, lésions pulpaires purpuriques, érythème violine des paumes) · Chute des cheveux (lors des poussées +++) pouvant aboutir à une alopécie, régressive avec le traitement du LES

Manifestations rhumatologiques 75% +++	
· Souvent inaugurales et dominent volontiers le tableau clinique +++	
Atteinte articulaire	**Atteinte ab-articulaire**
· Arthrites vraies (75%) - Oligo ou polyarthrite aigue fébrile bilatérale et symétrique +++ - Topographie des atteintes : MCP, IPP, carpes, genoux et chevilles - Déformations très rares et réductibles (rhumatisme de Jacoud) - Pas de destruction ostéo-cartilagineuse à la radio ++ · Parfois simples arthro-myalgies	· Ténosynovites (fléchisseurs des doigts) · Ruptures tendineuses (favorisées par la corticothérapie) **Atteinte osseuse** · ONA spontanées ou favorisées par la corticothérapie (tête fémorale, plateaux tibiaux, tête humérale) **Atteinte musculaire** · Myalgies · Plus secondaires à la corticothérapie qu'au LES

Manifestations neurologiques (30 à 60 %)		
· Crises comitiales +++	· Manifestations focales : - AVC ischémiques (SAPL +++) - Neuropathies crâniennes - Atteintes médullaires - Mouvements anormaux (chorée)	· Manifestations diffuses : - Troubles mnésiques et cognitifs (souvent mineurs rarement démence) - Troubles psychiatriques : psychose, troubles de l'humeur

Manifestations rénales = 40 % ++

- Surviennent dans les premières années
- Importance pronostique majeure +++
- **Indication de la PBR = protéinurie > 0,5 g/24H**
- L'étude histologique montre des lésions glomérulaires ± tubulo-interstielles et vasculaires
- Les lésions actives régressent sous traitement contrairement aux lésions inactives qui sont irréversibles

Classification OMS de la néphropathie lupique

- Type 1 : **glomérule normal** en MO et IF (aspect rare)
- Type 2 : **glomérulonéphrite mésangiale pure** (dépôts mésangiaux ± hypercellularité mésangiale). Pas de traduction biologique. Bon pronostic.
- Type 3 : **glomérulonéphrite segmentaire et focale** (lésion du type 2 + prolifération endocapillaire avec lésions nécrotiques et prolifératives dans certains capillaires de certains glomérules). Protéinurie modérée. Evolution vers une forme diffuse dans 25% des cas.
- Type 4 : **glomérulonéphrite proliférative diffuse** : forme la plus fréquente et la plus grave +++. Lésions du type III diffuses (affectant la majorité des glomérules) + prolifération extracapillaire (croissants) + dépôts endomembraneux en wire loop (IgG et C1q). Protéinurie franche et souvent SN impur.
- Type 5 : **glomérulonéphrite extra-membraneuse** (GEM). SN sans HTA ni IR
- Type 6 : **sclérose glomérulaire**

Manifestations cardiaques

- Atteinte des 3 tuniques :
  - Péricardite : parfois révélatrice, très corticosensible
  - Myocardite inflammatoire rare
  - Endocardite de Libman Sacks : mitrale ou aortique (épaississement localisé ou diffus des valves) = SAPL
- Insuffisance coronarienne : athérosclérose accélérée par la corticothérapie et les thromboses dans le cadre d'un SAPL

Manifestations respiratoires

- Pleurésies (25%) : exsudatives lymphocytaires
- Atteintes parenchymateuses : infiltrats non systématisés migrateurs ou atélectasies segmentaires
- HTAP

NB : une pneumopathie chez un lupique traité doit faire évoquer une TB +++++

Manifestations vasculaires

- Phénomène de Raynaud fréquent (35%)
- HTA (30%)
- Lésions cutanées de microvascularite
- Thromboses veineuses, artérielles et microvasculaires (associées à un SAPL+++) :
  - Récidivantes
  - Surviennent sur un vaisseau indemne d'inflammation pariétale
  - Concernent tous les territoires : atteintes veineuses (caves, rénales, digestives, sinus cérébraux), atteintes artérielles (vaisseaux intra-crâniens +++)

Manifestations diverses

- Signes généraux lors des poussées (fièvre, asthénie, amaigrissement)
- Splénomégalie et adénopathies périphériques
- Douleurs abdominales : complication des anti-inflammatoires, pancréatite, perforation digestive, thrombose viscérale, insuffisance surrénale (infractus bilatéral), hémorragie sous anticoagulants
- Hépatomégalie (hépatite auto-immune de type 1 rare)
- Atteintes oculaires : rétinite dysorique aspécifique, neuropathie optique, thrombose des vaisseaux rétiniens. Association à un Gougerot Sjögren fréquente

Anomalies biologiques

Protéines de l'inflammation	Manifestations hématologiques
• Lors des poussées : - CRP normale (si élevée = rechercher une infection) - Fibrinogène et orosomucoïde élevés - Si haptoglobine basse = hémolyse • VS élevée dans un lupus stable = hypergammaglobulinémie polyclonale	• Anémie inflammatoire dans les poussées marquées • Une AHAI à test de Coombs positif en IgG+Complément est retrouvée dans 5-10% des cas • Leucopénie modérée (lymphopénie T +++, neutropénie parfois) • Thrombopénie périphérique (15-25%) : peut précéder une poussée. Liée à la présence d'Ac anti-plaquettes • Troubles de l'hémostase : anticoagulant circulant de type lupique

Anomalies sérologiques

• FAN : constamment présents à titre élevé (aspect homogène le plus fréquent). Titre > 1/500 très évocateur - Ac anti ADN natif - Ac spécifiques d'antigènes nucléaires solubles : • Ac anti Sm (peu fréquents mais hautement spécifiques) • Ac anti Ro/SSA et anti La/SSB plus rares • Ac anti RNP : 30% dans le lupus, 100% dans le Sd de Sharp	• Autres auto-anticorps : FR (20%), anti-GR, anti-plaquettes, anti-lymphocytes, anti-PN, antiphospholipides • Hypocomplémentémie : fréquente +++ et pouvant être due à 2 mécanismes - *Consommation du complément (activé par les complexes immuns)* - *Déficit constitutionnel en l'une des fractions du complément (C4+++)*

Formes cliniques du lupus

Syndrome des antiphospholipides = SAPL	LES et grossesse (ENC+++)
• *Le SAPL est défini par l'association de manifestations cliniques (thromboses ou évènements obstétricaux) et biologiques (présence d'anti PL)* • Identifié comme un sous-groupe du lupus, il peut aussi survenir spontanément (SAPL primaire) **Formes intriquées** • Coexistence d'un sd de Gougerot Sjogren fréquente • L'association (simultanée ou successive) du LES à une autre connectivite n'est pas rare. Ex : le Sd de Sharp. **Syndrome de Sharp** • Initialement : syndrome de Raynaud, doigts boudinés, polyarthrite, myalgies et titre élevé de FAN mouchetés dirigés contre la RNP • Avec le temps certains patients évoluent vers une connectivite définie : lupus, sclérodermie, PR, dermatomyosite **Lupus induits** • Secondaires à l'administration prolongée de certains médicaments (isoniazide, phénotiazines, quinidine, anticonvulsivants, ß-bloquants, minocycline, interféron α et anti TNF) • L'arrêt du médicament fait régresser le lupus • Les lupus induits sont souvent moins graves	• *Risque de poussée lupique pendant la grossesse (surtout si maladie évolutive ou néphropathie)* • La grossesse est autorisée si : - Lupus en rémission depuis plus de 6 mois - Fonction rénale stable et peu altérée • Risques pour le fœtus : - Avortements itératifs ou MFIU (SAPL) - Lupus néonatal lié à la présence d'anti-Ro/SSA (BAV complet et définitif + éruption néonatale transitoire) - Prématurité - Retard de croissance et mortinatalité **Lupus et contraception** • Les estro-progestatifs sont souvent responsables de poussées lupiques ou de thromboses = contre-indication • La prise de corticoïdes CI le stérilet (risque infectieux et risque théorique d'inefficacité) • *La contraception repose donc essentiellement sur :* - Les microprogestatifs (ex : Microval® 1cp/j à heure fixe en continu du J1 à J28) - Les macroprogestatifs (ex : Lutéran® 1cp/j à heure fixe de J5 à J25)

Critères de classification du SAPL défini	
La SAPL est défini s'il existe au moins un critère clinique et un critère biologique	
Critères cliniques	**Critères biologiques**
❶ Thromboses (artérielle, veineuse ou microvasculaire) ❷ **Morbidité gravidique** : ▪ *Au moins 3 avortements (< 10 SA) spontanés, consécutifs et inexpliqués* ▪ *Mort fœtale (dès 10 SA)* ▪ Naissance prématurée (≤ 34 SA) liée à une pré-eclampsie ou une insuffisance placentaire sévère	Les anomalies doivent persister pendant plus de 6 semaines ❶ Ac anti-cardiolipine IgG ou IgM ❷ *Lupus anticoagulant* : ▪ Allongement du TCA ▪ Absence de correction par un mélange avec un plasma normal ▪ Correction par adjonction d'un excès de phospholipides

Evolution et pronostic

- *Le LES évolue par poussées entrecoupées de périodes de rémission*
- L'activité de la maladie s'atténue après la ménopause
- La surveillance repose sur 3 examens clés : protéiurie/24H et dosage répété des auto-Ac et du complément
- La réapparition des anomalies immunologiques fait craindre une exacerbation clinique
- Taux de survie à 10 ans = 93%

Traitement du lupus

Règles générales

Information du malade sur :
- Les risques de l'arrêt intempestif du traitement
- La nocivité du tabac et de l'alcool
- La nécessité d'une photoprotection efficace (indice solaire élevé)
- La nécessité d'une contraception adaptée (doit être évoquée dès la première consultation)

L'intensité de la thérapeutique est adaptée à la gravité de la maladie
- Lupus quiescents = simple surveillance
- Formes mineures cutanéo-articulaires :
  - Aspirine ou AINS ou hydroxycholoroquine Plaquenil®
- Formes viscérales = corticothérapie
  - Bolus lors d'une poussée
  - Corticoides oraux en relais associés au Plaquenil®
- Formes viscérales graves ou cortico-dépendantes = immunosuppresseurs

Principales modalités thérapeutiques

- **Plaquénil®** = surveillance OPH annuelle (rétinite pigmentaire irréversible)
  - *Vision des couleurs*
  - Echelle d'Amsler
  - ERG

- **Formes mineures cutanéo-articulaires** :
  - Une faible corticothérapie est *souvent nécessaire dans les lupus* articulaires
  - Une atteinte cutanée résistante aux antimalariques n'est pas une indication aux corticoïdes mais au thalidomide

- **Formes viscérales** :
  - Bolus = 1g/j de Solu-Médrol® IV en 90 min pendant 3j, après vérification de l'ECG et de la kaliémie
  - *Corticoïdes oraux : prednisone Cortancyl®*
    - Formes graves (glomérulonéphrite proliférative diffuse, thrombopénie, anémie hémolytique) : 1mg/kg/j
    - Sérites : 0,5 mg/kg/j
    - Initialement fragmentés en 2 prises par jour
    - Posologie d'attaque = 4 semaines
    - Régression progressive des doses par palier
    - Une corticothérapie d'entretien (0,1-0,2 mg/kg/j) est souvent maintenue pendant plusieurs années

- **Formes viscérales graves ou cortico-dépendantes** : les immunosuppresseurs sont utilisés pendant 1 à 2 ans (Endoxan®, Imurel®, Cellcept®)

Cas particuliers

Thrombopénie périphérique

- Corticoïdes en 1ère intention
- Si résistance aux corticoïdes :
  - Hydroxychloroquine, danazol ou dapsone
  - Splénectomie +++ précédée d'une vaccination anti-pneumococcique

NB :

Les fortes doses d'Ig sont utiles dans les situations d'urgence mais leur effet est transitoire

SAPL

- Prévention primaire des thromboses : aspirine
- Prévention des récidives : AVK au long cours
  - Thromboses veineuses : INR = 2,5
  - Thromboses artérielles : INR = 3
- Prévention des avortements ou morts fœtales : association HBPM + aspirine pendant la grossesse

Grossesse

- Risque de poussée lupique pendant la grossesse
- La grossesse doit être programmée
- La prise en charge de la grossesse doit être multidisciplinaire
- Introduction systématique d'une faible corticothérapie (ou majoration préventive) lors de la grossesse
- L'hydroxychloroquine est poursuivie

ENC : les points sur lesquels on vous attend...

- Rechercher les différentes causes d'anémie chez une lupique (inflammatoire, AHAI, carence martiale, IRC, érythroblastopénie, hypothyroïdie, MAT, SAM)
- Prendre en charge l'insuffisance rénale chronique
- Prendre en charge le risque athéromateux (une des principales causes de mortalité aujourd'hui)
- Connaître la classification OMS de la néphropathie
- Proposer un mode de contraception adapté
- Prévenir et dépister les effets secondaires de la corticothérapie et de l'hydroxychloroquine
- Prescrire un traitement anti-coagulant (avec la posologie)

SYNDROME DE GOUGEROT-SJÖGREN

Définitions et épidémiologie

- *Exocrinopatie auto-immune caractérisée par une infiltration lymphoplasmocytaire*
- *Maladie fréquente : 0,5 % de la population*
- En fonction de la topographie de l'infiltration on distingue :
  - *SGS localisé aux glandes exocrines = Sd sec*
  - *SGS diffusant aux viscères*
- SGS associé à une connectivite = SGS secondaire
- Nette prédominance féminine (90%)
- Survient surtout autour de la ménopause

Classification de Chisolm et Mason

- 0 : aucun infiltrat
- 1 : infiltrat modéré
- 2 : infiltrat moyen (< 1 foyer/$4mm^2$)
- 3 : 1 foyer/$4mm^2$
- Plusieurs foyers/$4mm^2$

Syndrome sec

Atteinte ophtalmologique = glandes lacrymales	Atteinte buccale = glandes salivaires
· Sensation de corps étranger, « voile » devant les yeux, photophobie, rarement (injection conjonctivale, douleur oculaire) · Sécrétions épaisses collant les paupières le matin · BAV si lésions cornéennes (kératoconjonctivite) · Xérophatalmie mise en évidence par : – La baisse des sécrétions lacrymales : · Break-up test (temps de rupture des larmes) · Ou test de Shirmer (non utilisé aujourd'hui) – Sa conséquence : kératoconjonctivite sèche (épreuve au rose Bengale, examen à la LAF)	· Xérostomie : sécheresse de la bouche et des lèvres · Manque de salive : gêne à la mastication et à la déglutition (compensée par une polydipsie) · Sensations de brûlures buccales · A l'examen : absence de salive, hypertrophie des glandes salivaires · Histologie : BGSA (biopsie des glandes salivaires accessoires) = SGS avec atteinte salivaire si stade 3 ou 4

Principales atteintes systémiques

- **Polyarthrite** : symétrique, intermittente touchant les MCP, les IPP et les genoux. Synovite palpable avec FR positif. Pas de destruction ou d'érosions à la radiographie
- **Fibrose pulmonaire** interstitielle
- **Purpura** hyperglobulinémique de Waldenström (si taux de gammaglobulines > 30 g/L)
- **Atteinte de SN** : manifestations psychiatriques (Sd dépressif, démence), neuropathies périphériques (atteinte du V ++, du VII ou canal carpien)
- **Atteinte rénale** : atteinte tubulaire distale de type acidose tubulaire

Tableau biologique et immunologique

· Anémie : centrale (inflammation, insuffisance rénale, maladie de Biermer) · Leucopénie · Neutropénie (Sd de Felty)) · Isoamylase salivaire augmentée alors que isoamylase pancréatique normale	· Hypergammaglobulinémie polyclonale · FR élevé · FAN positifs avec ac anti Ro-SSA et La SSB · Complément abaissé (surtout si cryoglobuline)

Maladies associées = Sd de Gougerot-Sjögren secondaires

Connectivites	MAI spécifiques d'organes
· PR	· Hépatite auto-immune
· Lupus systémique	· Cirrhose biliaire primitive
· Sclérodermie	· Thyroïdites
· Sd de Sharp	· Anémie de Biermer
· Myosites	

Evolution

- 10% des SGS présenteront un lymphome B

Diagnostic différentiel

- Tout Sd sec n'est pas sd de Gougerot Sjogren :
  - Médicaments (psychotropes +++)
  - Troubles psychiatriques : dépression
  - Vieillissement +++
  - Port prolongé de lentilles de contact
  - Amylose, sarcoïdose
  - VHC, VIH et HTLV1
  - Radiothérapie cervico-faciale

Traitements

Traitements symptomatiques	Traitements de fond
· <u>Sd sec oculaire</u> : - Larmes artificielles - Agonistes cholinergiques : pilocarpine Salagen® ou teinture de Jaborandi® - Occlusion des canaux lacrymaux inférieurs · <u>Sd sec buccal</u> : sialogogues anetholtrithione Surfarlem® (efficacité non prouvée) · <u>Douleurs</u> : - Pallier 1 : paracétamol +++ (pas d'effet asséchant) - Corticothérapie à faible dose - BZD clonazépam Rivotril® ou AD3C amitriptyline Laroxyl® dans les douleurs neurologiques	· *Aucun traitement n'a fait la preuve de son efficacité*

MYOPATHIES INFLAMMATOIRES

Généralités

- Myosites inflammatoires primitives : atteinte dysimmunitaire *des muscles striés*
- On distingue 3 types de myosites inflammatoires primitives :
  - Dermatomyosites (souvent aigues)
  - *Polymyosites (souvent chroniques)*
  - Myosites à inclusions

Epidémiologie

- Dermatomyosites et polymyosites :
  - *Maladies rares*
  - Touchent les femmes (sex ratio = 2) à tout âge
- Myosites à inclusions :
  - 30 % de l'ensemble des myosites inflammatoires
  - Touchent surtout l'homme, après l'âge de 50 ans

Aspect clinique

Sd musculaire	Atteinte cardiaque et pulmonaire
· Atteinte de la musculature striée · Bilatérale et symétrique · Déficit myogène (prédomine sur les muscles proximaux : scapulaires, pelviens et cervicaux) · Les myalgies peuvent être au 1er plan · L'atteinte de la musculature pharyngée (fausses routes) conditionne le pronostic vital	· Anomalies électriques pures : BB, BAV, anomalie du ST, pseudo onde Q de nécrose · Troubles du rythme : ES, FA, TSV, TV · Plus rarement : vascularite coronarienne, myocardite inflammatoire, péricardite, insuffisance cardiaque · *Pneumopathie de déglutition (fausses routes) +++* · PID
Atteinte articulaire	**Atteinte cutanée**
· Arthralgies inflammatoires de type oligo-arthrite	· Caractérise la dermatomyosite · Erythème + œdème photosensibles (coloration lilacée des paupières +++) · Papules de Gottron : face dorsale des IPP et MCP · Erythème péri-unguéal douloureux (signe de la manucure)

Examens complémentaires

- VS élevée
- Rhabdomyolyse : élévation des CK, CPK (++) et LDH
- FR positifs (20%)
- FAN présents dans 50% des cas : Ac anti myosine et Ac anti myoglobuline
- Ac spécifiques : anti Jo1 (polymyosites +++)
- EMG :
  - Sd myogène (potentiels d'unité motrice affaiblis, potentiels de fibrillation)
  - Pas de sd neurogène (VCN normales)
- Biopsie musculaire : indispensable
  - Foyers de nécrose des fibres musculaires
  - Foyers de régénération des fibres musculaires
  - Inflammation : infiltrat mononucléé (LB, LT, NK + macrophages)
  - Inclusions dans la myosite à inclusion : vacuoles cytoplasmiques des cellules musculaires visibles en MO

Formes cliniques

- **Associées à un cancer**
  - 20 % des cas (dermatomyosite après 40 ans +++)
  - Cancers du poumon, prostate, colon, sein, utérus et ovaire
  - La dermatomyosite précède l'apparition du cancer dans 70% des cas +++ (délai moyen : 1 an)
- **Déclenchées par des médicaments ou toxiques**
  - Certains médicaments peuvent être responsables de polymyosite : implants dermiques de silicone ou collagène, cimétidine, exposition à la silice, D penicillamine
- **Associées à d'autres connectivites :**
  - Sclérodermie
  - Sd de Gougerot Sjögren
  - LES
  - PR
  - Thyroïdites

PÉRIARTÉRITE NOUEUSE

Généralités

- Vascularite inflammatoire des petits et moyens vaisseaux
- Origine inconnue mais association au VHB dans 5% des cas
- Phase aigue de la maladie :
  - Nécrose fibrinoïde de la paroi et infiltration cellulaire
  - Risque de dilatation anévrysmale
- Phase de cicatrisation = fibrose avec oblitération artérielle
- La PAN évolue par poussées
- Touche exclusivement les artères
- Tous les organes peuvent être touchés
- On observe dans le même organe des lésions à des stades évolutifs différents +++
- La PAN touche surtout les sujets entre 40 et 60 ans
- Pas de distinction sexuelle

Manifestations cliniques

- **Signes généraux** : AEG et douleurs (musculaires ++ ou articulaires)
- **Atteinte rhumatologique** :
  - Myalgies +++ avec muscles douleureux à la pression
  - Arthralgies
- **Atteinte neurologique** = neuropathie périphérique
  - Souvent inaugurale de la maladie
  - Multinévrite distale (SPE au mb inf et médian, radial ou ulnaire au mb sup)
  - Atteinte surtout motrice
- **Atteinte cutanée** :
  - Purpura vasculaire
  - Nodules ou nouures : sur les trajets vasculaires, enchassés dans l'hypoderme et fugaces
  - Livédo
  - ulcères cutanés ischémiques artériels
- **Atteinte rénale** : néphropathie vasculaire
  - Sd de néphropathie vasculaire aigue (HTA sévère ou maligne avec IR d'installation rapide et anurique ± hématurie)
  - Anévrysmes intrarénaux +++ avec risque de rupture spontanée

Manifestations cliniques	
· **Atteinte cardiaque** : atteinte coronaire et retentissement myocardique de l'HTA · **Atteinte digestive** : localisation appendiculaire et vésiculaire - Douleurs abdominales +++ - Hémorragies - Perforations	· **Orchite** : présente dans 6% des cas (+++ si VHB) · **Atteinte oculaire** : uvéite, DR et nodules dysoriques

Examens complémentaires

Biologie	Artériographie
· Sd inflammatoire · Hyperleucocytose (> 10 000/mm^3) · Hyperéosinophilie · Hypocomplémentémie · FR parfois · Ig monoclonale parfois · Absence d'ANCA +++	· *Anévrysmes (bifurcation ++) et sténoses étagées des artères de moyen calibre* · Valeur diagnostique lorsque l'histologie est négative **Biopsies** · Biopsies neuromusculaires, musculaire ou cutanées · Vascularite nécrosante des artères de petit et moyen calibre

Diagnostic différentiel	Traitement
· Embolies de cristaux de cholestérol +++ : - Sujets plus âgés et athéromateux, orteils bleus - Facteur déclenchant : cathétérisme, chirurgie vasculaire, anticoagulants - *Cristaux de cholestérol au FO ou sur une biopsie de tissu cible*	· Corticoïdes (sauf si PAN liée au VHB) · Immunosuppresseurs : cyclophophamide Endoxan® · Echanges plasmatiques : PAN liées au VHB et PAN échappant au traitement conventionnel

VASCULARITE À ANCA : MALADIE DE WEGENER

Données générales et épidémiologie

- Maladie rare (3/ 100 000)
- A la fois granulomatose et vascularite nécrosante primitive
- La maladie de Wegener obéit à une triade histologique :
  - *Granulome tuberculoïde*
  - Nécrose
  - Vascularite nécrosante des artérioles et veinules
- On distingue 2 formes de la maladie :
  - *Forme localisée : absence d'atteinte rénale*
  - Forme diffuse : atteinte rénale, mauvais pronostic

Clinique

Atteinte ORL	Atteinte pulmonaire
· Manifestation la plus précoce · Nez : obstruction chronique, rhinorrhée muco-purulente voire sanglante ± croûteuse · *Sinus : pansinusite* · Oreille : chondrite du pavillon, otite externe, otite moyenne, surdité · Larynx (rare) : dysphonie, stridor, dyspnée inspiratoire	· Toux sèche · Expectoration hémoptoïque · Dyspnée · *Douleur thoracique*

Atteinte rénale

- *Impact pronostique majeur*
- Tableau de GNRP avec IRA et risque d'anurie : GNRP pauci-immune (pas de prolifération endocapillaire, pas de dépôts en IF)

Clinique

Atteinte cutanéo-muqueuse

- Purpura infiltré
- Papules et nodules sous-cutanés
- Ulcérations cutanées
- Vésicules, pustules
- Gingivite hyperplasique

NB : biopsie du purpura inutile

Atteinte articulaire et musculaire

- Arthralgies : poly-arthrite symétrique non destructrice
- Myalgies

Atteinte oculaire

Mécanisme varié :
- Inflammation de contiguité à partir d'un foyer sinusien +++
- Rarement vascularite, thrombose des artérioles et veinules rétiniennes
- Sclérite typique mais rare

Atteinte neurologique

- Atteinte neurogène périphérique +++ : mono ou multinévrite d'abord sensitive puis mixte et asymétrique
- Tableau d'atteinte diffuse (polynévrite) rare
- EMG : atteinte axonale
- Biopsie neuro-musculaire : lésions de vascularite

Atteinte uro-génitale

Causes variées :
- Infections urinaires
- Iatrogène : toxicité vésicale de l'Endoxan®
- Spécifique du Wegener :
  - Prostatite granulomateuse
  - Orchite
  - Fistules liées à des lésions nécrotiques
  - Sténoses urétérales inflammatoires
  - Vessie neurogène

Atteinte cardiaque

- Péricardite ++
- Myocardite
- Coronarite avec IDM rare

Atteinte digestive

- Souvent asymptomatique

Biologie

- Sd inflammatoire biologique :
  - Hyperleucocytose à PNN
  - Anémie inflammatoire
  - Thrombocytose
  - Elévation des protéines de l'inflammation
- ANCA de type c-ANCA (anti protéinase 3)
- FR (50%)
- Pas d'hypergammaglobulinémie polyclonale
- Complément normal
- FAN absents

Recherche d'une atteinte infraclinique

- Scanner des sinus et examen ORL
- Scanner thoracique haute résolution en coupes fines
- EMG
- Analyse répétée du sédiment urinaire et de la protéinurie

Critères ACR de la granulomatose de Wegener

1. Inflammation orale ou nasale
2. Radiographie thoracique anormale (nodules pleins ou excavés, infiltrats fixes)
3. Hématurie microscopique
4. Granulome sur la biopsie

La présence d'au moins 2 critères est requise

MALADIE DE BEHÇET

Généralités et épidémiologie

- Vascularite systémique
- Prédomine dans le bassin méditerranéen et au Japon
- Apparaît entre 18 et 40 ans
- Sex ratio en faveur des hommes

Critères internationaux du Behçet

- Ulcérations orales récurrentes (> 3 fois en 12 mois)
- Associées à au moins 2 critères suivants :
  - Ulcérations génitales récurrentes
  - Lésions oculaires
  - Lésions cutanées
  - Pathergy-Test positif

Clinique

- La maladie de Behçet évolue par poussées successives
- Facteurs déclenchants les poussées : traumatismes et infections
- Le diagnostic est clinique, pas d'examen nécessaire

Atteinte cutanée

- Aphtose buccale +++
- Aphtose génitale laissant une cicatrice dépigmentée
- Pseudofolliculite (non centrée par un poil)
- Hypersensibilité aux points de piqûre : mise en évidence par le Pathergy test (apparition d'une papule ou pustule 24-48H après une piqûre sur l'avant-bras avec une aiguille)

Atteinte oculaire

- Uvéite antérieure à hypopion +++ associée à une uvéite postérieure

Atteinte neurologique

- Méningoencéphalite +++
- POM ou atteinte du II ++
- Thrombophlébite cérébrale ++

Atteinte vasculaire

- Atteinte veineuse surtout
- Thromboses veineuses = 30 % des patients : phlébites, Budd Chiari, thromboses veineuses cérébrales

Atteinte articulaire et musculaire

- *Oligo-arthrite inflammatoire non destructrice prédominant* aux genoux et aux chevilles
- Myalgies diffuses à prédominance proximale

Atteinte cardiaque

- Atteinte des 3 tuniques possible

MALADIE DE TAKAYASHU

Généralités

- Aorto-artérite inflammatoire non spécifique touchant les gros vaisseaux (aorte et ses branches)
- Origine inconnue
- 2 phases dans la maladie entrecoupées par une période asymptomatique
  - *Phase systémique : début de la maladie*
  - Phase vasculaire
- Touche le femme jeune : maladie des femmes sans pouls

Clinique

- Phase systémique :
  - *AEG, fièvre, arthralgies, myalgies*
  - Pas de signes artériels à ce stade
  - Atteinte cutanée (érythème noueux, érythème induré de Bazin ou pyoderma gangrenosum)
  - Atteinte oculaire (épisclérite)
- Phase vasculaire : après un intervalle libre de 7 ans
  - Sténoses, occulsions et anévrysmes artériels
  - Douleur à la palpation des trajets artériels

Biologie

- Sd inflammatoire biologique
- FAN parfois
- FR ds 5% des cas
- pas d'ANCA

Imagerie

- Angiographie (référence) : sténoses étendues, régulières, « en queue de radis » associées à des anévrysmes
- Echo-doppler des troncs supra-aortique et aorte abdominale : épaississement homogène et circonférenciel des parois vasculaires
- Scanner et IRM

Histologie

- Panartérite à prédominance médio-adventitielle
- Cellules géantes
- Destruction de la limitante élastique externe
- Epaississement de l'intima

POLYCHONDRITE ATROPHIANTE

Données générales

- *Connectivite rare*
- *Caractérisée par l'inflammation récidivante des cartilages de l'oreille, du nez, du larynx et de l'arbre trachéobronchique*
- *Touche plutôt la femme après 40 ans*

Clinique

Chondrites	Atteintes extra-chondritiques
· Survenue après un delai de 3 ans en moyenne après les premiers signes · Souvent transitoires et non signalées par le malade · Evoluent en 2 phases : - Poussées inflammatoires successives - Atrophie définitive du cartilage · *Chondrite du pavillon de l'oreille (respect du lobule) :* tuméfaction en poussée pouvant conduire à une atrophie du pavillon · *Chondrite nasale : tuméfaction nasale en poussée puis* déformation acquise définitive en « selle » · Chondrite de l'arbre respiratoire (moins fréquentes mais graves) · Chondrites des cartilages costaux	· *Souvent inaugurales* · AEG : fièvre, anorexie, amaigrissement · Oligo ou polyarthrite intermittente, asymétrique, *migratrice, non érosive* · Atteinte cochléo-vestibulaire : surdité de perception de survenue brutale et non régressive, sd vestibulaire périphérique · Atteinte oculaire : épisclérite, sclérite et conjonctivite · Valvulopathies : IA (dilatation de l'anneau) · *Atteinte cutanée : vascularite (purpura, livedo)*

Biologie

- Sd inflammatoire biologique
- FAN *négatifs*
- FR présents (15% des cas)
- Ac anti collagène II (peu spécifique)
- Ac anti cartialge (peu sensible)
- Sd myélodysplasique fréquent chez le sujet âge (anémie réfractaire macrocytaire arégénérative)
- Sd myéloprolifératifs plus fréquents

Critères de Michet

- Critères majeurs :
  - Chondrite auriculaire
  - Chondrite nasale
  - Chrondrite laryngo-trachéale
- Critères mineurs :
  - Inflammation oculaire
  - Hypoacousie
  - Sd vestibulaire
  - Polyarthrite séronégative

PCA si :
- *Au moins 2 critères majeurs ou*
- 1 critère majeur + 2 critères mineurs

SYNDROME D'ACTIVATION MACROPHAGIQUE

Définition

Prolifération inappropriée de macrophages bénins activés dans les organes lymphoïdes, responsables d'une phagocytose intense des éléments figurés du sang (GR, lymphocytes, PNN et plaquettes)

Etiologies

- *Infections (virus +++) : survient chez des patient ID*
- Hémopathies (lymphomes non hodgkiniens +++)
- Maladies systémiques : LES, arthrite chronique juvénile/maladie de Still
- Déficits immunitaires primitifs
- *Cancers solides (+++ métastases médullaires) : ovaire,* estomac, nasopharynx, poumon à petites cellules
- Lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale (enfant)

Clinique

- **AEG** très marquée : fièvre très élevée (> 39) avec sueurs et frissons
- **Organomégalie** par infiltration histiocytaire : hépatomégalie, splénomégalie ± polyadénopathies
- **Atteinte cutanée** : ictère, signes hémorragiques (purpura, hématomes), panniculite histiocytaire cytophagique
- **Atteinte pulmonaire** : dyspnée avec toux sèche, infiltrat interstitiel diffus à la radiographie
- **Signes digestifs** : hémorragies digestives

Biologie

- Cytopénie (au moins 2 lignées cellulaires) : anémie arégénérative avec composante hémolytique et thrombopénie
- Leucocytose variable (leucopénie tardive)
- Troubles de l'hémostase : hypofibrinémie avec allongement du TCA, du TP et du TT
- Atteinte hépatique : cytolyse hépatique (5-10N)
- LDH élevés
- HyperTG
- Hyper ferritinémie très importante (caractéristique du SAM)
- Hyponatrémie par SIADH
- Myélogramme : histiocytose médullaire > 5%

FIBROMYALGIE

Généralités

- Maladie fréquente en pratique rhumatologique
- Ce sont des malades qui « ont mal partout depuis toujours »
- Sexe féminin
- Douleur chroniques de l'appareil muscolosquelettique
- Atteinte des racines des membres
- Evolution prolongée et rebelles aux antalgiques et AINS
- Critères diagnostics précis : points douloureux multiples, remarquablement contants et fixes chez un sujet donné
- Symptômes associés : fatigue (matinale +++), troubles du sommeil, sd des jambes sans repos, colite chronique

Critères diagnostics ACR 1990

- Histoire de douleur diffuse > 3 mois
- 11 points douloureux sur 18 sites :
  - Occiput
  - Rachis cervical bas
  - Trapèze
  - Muscle sus-épineux
  - 2ème cartilage chondro-costal
  - Epicondyle
  - Fesse
  - Grand trochanter
  - Genou

Prise en charge

- Arrêt des explorations inutiles après avoir éliminé les diagnostics différentiels
- Education du patient, association de malades
- Traitement médicamenteux : antalgiques, antidépresseurs, restauration du sommeil
- Kinésithérapie :
  - Reconditionnement à l'effort : streching, travail aérobie renforcement musculaire
  - Hydrokinésithérapie
- Acupuncture
- Relaxation
- Thérapie cognitivo-comportementales

118- MALADIE DE CROHN ET RECTOCOLITE HÉMORRAGIQUE

Définition et épidémiologie

- MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin
- Parfois distinction difficile entre Crohn et RCH = colite indéterminée
- Crohn touche tout le tube digestif (bouche à anus), mais surtout l'iléon, le côlon et le rectum
- RCH touche le rectum et le côlon d'amont (pas le reste du tube digestif)
- Incidence annuelle : 1/10000
- Sex Ratio : H/F < 1
- Sujets jeunes, pic à 30 ans, un peu plus tard pour la RCH et pour l'homme
- Gradient nord-sud (+ vers le nord)

Physiopathologie

- Maladies multifactorielles
- Hyperactivation du système immunitaire local responsable d'une réaction inflammatoire chronique au niveau de la muqueuse intestinale
- Facteurs environnementaux :
  - Gradient nord-sud
  - Rôle du tabagisme : favorise le Crohn, protège de la RCH
- Facteurs génétiques :
  - Formes familiales de MICI
  - Concordances chez les jumeaux monozygotes
  - Gène de susceptibilité pour la maladie de CROHN : CARD 15/ NOD 2 sur le ch 16

Anatomopathologie	
Maladie de Crohn	**RCH**
· <u>Macroscopie</u> : - Lésions segmentaires, intervalle de muqueuse saine - Ulcérations aphtoïdes, superficielles et profondes (=fissures) - Fistule, abcès, sténose, épaississement pariétal · <u>Microscopie</u> : - Lésions transmurales - Infiltrat lymphoplasmocytaire - GRANULOMES épithélioïdes et giganto-cellulaires - Ulcérations superficielles et profondes, fistules, abcès, hyperplasie lymphoïde	· <u>Macroscopie</u> : - Lésions continues sans intervalles de muqueuse saine, à limite supérieure nette - Muqueuse rouge, granitée, saignant au contact - Ulcérations superficielles · <u>Microscopie</u> : - Lésions superficielles (muqueuse et sous muqueuse) - Infiltrat lymphoplasmocytaire - Pas de granulomes - Ulcérations superficielles, abcès cryptiques

Clinique	
Maladie de Crohn	**RCH**
· <u>Signes digestifs</u> : révélateurs +++ - douleurs abdominales +++ et diarrhées variables selon le siège de l'atteinte : ✓ Dl en FID + diarrhée hydrique (atteinte iléo-colique droite) ✓ Sd de König (sténose du grêle) ✓ Sd pseudo-appendiculaire ✓ Diarrhée glairo-sanglante (atteinte recto-sigmodienne · <u>Signes généraux</u> : AEG, fièvre · <u>Signes ano-périnéaux</u> : - Rarement révélateurs mais grande valeur diagnostique - Fissures anales, ulcérations, fistules, abcès, suppurations	· <u>Signes digestifs</u> : - émissions glairo-sanglantes : ✓ émissions afécales +/- constipation (formes distales) ✓ diarrhées sanglante = coliques ou épreintes (formes étendues) · <u>Signes généraux</u> : AEG, fièvre si poussée sévère · <u>Jamais de signes ano-périnéaux</u>
· <u>Signes extradigestifs et maladies associées</u> : Identiques pour les 2 MICI présents dans 25% des cas - <u>Rhumatologiques</u> : arthralgies et arthrites périphériques ++. Maladies associées : spondylarthrite ankylosante, sacro-iliite isolée ++ - <u>Cutanéo-muqueux</u> : érythème noueux ++, aphtose buccale ++, pyoderma gangrenosum. Maladie associée : psoriasis - <u>Hépato-biliaire</u> : maladie associée : cholangéite sclérosante primitive - <u>Oculaires</u> : uvéite antérieure ++, conjonctivite, kératite ++	- <u>Vasculaires</u> : thromboses veineuses +++ et artérielles - <u>Autres</u> : ✓ amylose AA ✓ vascularites ✓ pancréatite ✓ atteinte trachéo-bronchique, bronchiolite oblitérante ✓ polyradiculonévrite, affections démyélinisantes ✓ déficit immunitaire, TPAI, AHAI ✓ néphropathie interstitielle, glomérulopathie à IgA

Examens complémentaires

Biologie

- Syndrome inflammatoire biologique
- Anémie microcytaire (mixte : inflammatoire et ferriprive)
- Troubles hydro-électrolytiques (dûs à la diarrhée)
- Syndrome carentiel (hypoalbuminémie)
- Bilan infectieux pour le dg différentiel : coproculture, EPS
- Sérologie :
  - pANCA : 70% des RCH, rares dans le Crohn
  - ASCA : négatifs dans la RCH, 50% des Crohn

Endoscopie : iléo-coloscopie totale

- Examen macroscopique :
  - Visualisation des lésions (macroscopie)
  - Évaluation de l'étendue des lésions, de la gravité des lésions (ulcérations profondes, musculeuse à nue, décollements muqueux)
- Examen microscopique :
  - Biopsies multiples, dirigées en zones pathologiques et saine, pour un examen anatomopathologique +++

NB : voir les résultats dans le tableau anatomopathologie

Imagerie

- ASP : systématique en cas de complications
- Entéroscanner :
  - Remplace le transit baryté du grêle
  - Indications : sténose infranchissable, iléon terminal non exploré par l'endoscopie, complications
  - Montre : épaississement pariétal, densification des mésos, abcès, fistules

Evolution

- Elle est chronique, avec des poussées entrecoupées de rémissions
- Facteurs déclenchants les poussées identifiés : AINS pour les 2, et arrêt du tabac dans la RCH
- Les poussées sont variables d'un individu à l'autre par leur fréquence et leur intensité

Complications

Maladie de Crohn	RCH
· <u>Locorégionales</u> : - <u>Pendant les poussées</u> (rares) : colectasie, perforation, hémorragie digestive - <u>Au long cours+++</u> : ✓ Sténoses et occlusions (surtout intestin grêle) ✓ Perforation en atmosphère cloisonnée avec constitution d'un abcès intra-abdominal ou de fistule avec un organe de voisinage ou avec la paroi abdominale ✓ CCR : risque dans les formes coliques étendues · <u>Générales</u> : - Dénutrition et carences (anorexie, régimes d'exclusion, exsudation protéique, malabsorption) : anémie ferriprive +++, carence en B12, ostéopénie - Retard staturo-pondérale - Retentissement psychique et socio-professionnel - Complications iatrogènes (corticoïdes)	· <u>Locorégionales</u> : - <u>Poussées sévères de colite+++ ou « colite aiguë grave »</u> : urgence ✓ Au moins 3 critères parmi : > 6 émissions glairo-sanglantes / 24h, fièvre > 38°C, FC > 90/min, Hb < 10 g/dl, VS > 30, CRP > 40mg/l, hypoalbuminémie < 30 g/l ✓ Risques : colectasie, perforation et hémorragie colique profuse - <u>Au long cours</u> : ✓ Cancer colo-rectal : risque accru si lésions étendues en amont de l'angle colique gauche, longue durée d'évolution, ATCD familiaux de CCR, association à une cholangéite. Dépistage à partir de 10 ans d'évolution dans les RCH étendues (colo + biopsies) ✓ Sténoses (rares, doivent faire suspecter un CCR) · <u>Générales</u> : idem Crohn

Diagnostics différentiels

- Douleur abdominales et diarrhée chronique : trouble fonctionel digestif
- Formes coliques :
  - gastro-entérite infectieuse (Shigella, Salmonella non typhi, Campylobacter jejuni, Clostridium difficile, amibiase, CMV) +++
  - colite ischémique +++
  - colite iatrogène (AINS, radique) +++
- Formes iléales ou iléocoliques droites : appendicite, yersiniose, tuberculose, lymphome, tumeur colique droite
- Abdomen chirurgical : appendicite, adénolymphite mésentérique, occlusion sur bride
- Rectorragies : hémorroïdes, fissure anale
- Douleur anale : abcès, fistule, fissure non spécifique
- Iléocolite d'évolution chronique : vascularite (purpura rhumatoïde, Behçet, Churg et Strauss, PAN, Wegener) ou entéropathie exsudative

Traitement

Des poussées

Maladie de Crohn	RCH
· Règles hygiénodiététiques : - Régime sans résidus - Nutrition parentérale dans les poussées sévères · Traitement médicamenteux : - Salicylés : ✓ 5 ASA Pentasa®, PO ou lavement ✓ Sulfasalazine Salazopyrine® (dans les Crohn avec SPA) - Corticoïdes : ✓ Forme orale : prednisolone ✓ Topiques oraux : budésonide, Entocort® ✓ Formes locales :béthamétasone, Betnesol® - Antibiotiques : métronidazole, Flagyl® (formes anopérinéales de Crohn) · Traitement chirurgical : - Complication résistant au traitement médical - Résection du grêle ou du côlon la plus économique possible (risques de rechute) - Dans les sténoses : stricturoplasties	· Poussées légères à modérées : - Régime sans résidus - Salicylés PO ou lavement (5 ASA, Salazopyrine®) - Corticoïdes PO ou lavement · Poussées sévères : - Nutrition parentérale - Corticoïdes (IV pt jours) - Antibiothérapie, tranfusions - Relais par ciclosporine en cas d'échec · Traitement chirurgical : - Complications : colectasie, perforation... - Colectomie +/- proctectomie

Traitement d'entretien	
Maladie de crohn	**RCH**
· Soutien psychologique · Arrêt de l'intoxication tabagique · Nutrition entérale dans les formes chroniques graves avec dénutrtion importante · Traitement médicamenteux : -Salicylés - Corticoïdes Dans les fomes corticorésistantes ou corticodépendantes : -Immunossuppresseurs : azathioprine Imurel*, MTX - Immunorégulateurs : infliximab Remicade*	· Soutien psychologique · Traitement médicamenteux : -Salicylés - Immunosuppresseurs · Traitement chirurgical : - Coloproctectomie totale avec anastomose iléo anale sur réservoir en J - RCH invalidante (poussées fréquentes, AEG), cancer colo-rectal

Surveillance
· Coloscopie + biopsies tous les ans si pancolite évoluant depuis plus de 10 ans

119 - MALADIE DE HORTON (GIANT CELL ARTERITIS) ET PSEUDOPOLYARTHRITE RHIZOMÉLIQUE

Définitions
· Horton = ARTERITE inflammatoire des vaisseaux et gros et moyen calibre · PPR = atteinte inflammatoire des ceintures scapulaire et pelvienne

Epidémiologie
· Femmes > Hommes · Age > 55 ans (rare avant) · Vascularite primitive la plus fréquente · PPR : plus fréquente que le Horton · Horton et PPR sont souvent associées

Physiopathologie
2 grands groupes de facteurs interviennent : · Facteurs génétiques (HLA DR4) · Facteurs immunologiques (infiltrat de cellules inflammatoires activées dans la paroi des vaisseaux par un antigène encore inconnu)

MALADIE DE HORTON

Clinique

Signes généraux

· Fièvre : le plus souvent modérée et méconnue du malade, toujours prolongée. Cède très vite sous corticoïdes +++
· Asthénie et amaigrissement

Atteinte de l'étage céphalique

· **Céphalées ++++**
  - Superficielles = exagérées par le contact (signe du peigne, du chapeau, de l'oreiller)
  - Localisation temporale ou fronto-temporale
  - Peu sensibles aux antalgiques, cèdent rapidement sous corticoïdes
· **Claudication de la mâchoire** :
  - Fatigue voire douleur des muscles masticateurs déclenchée par l'alimentation et calmée au repos
· **Signes temporaux** :
  - Douleur, induration artérielle, abolition du pouls au niveau des artères temporales
  - Un aspect normal n'élimine pas le diagnostic +++
· **Atteinte visuelle** : fréquente et grave ++++. Urgence thérapeutique pour éviter la bilatéralisation
  - Amaurose permanente : pronostic redoutable. 3 types d'atteinte possible : NOIAA (75%), OACR (20%) et NORB (5%)
  - Manifestations transitoires : diplopie, ptosis (POM par ischémie des muscles extrinsèques de l'œil), amaurose transitoire, brouillard visuel, visions colorées ou scintillements, douleurs oculaires
· **Autres manifestations bucco-pharyngées** : douleurs dentaires, linguales, pharyngées, toux quinteuse, enrouement, otalgie. Symptômes fréquents (atteinte des branches de la carotide externe)
· **Œdème facial**

Autres atteintes

· **Atteinte des vaisseaux supra-aortiques** :
  - Signes fonctionnels : syndrome de Raynaud, claudication du bras +++, pâleur
  - Signes physiques : souffles sous-claviers, axillaires, huméraux, abolition unilatérale des pouls
· **Atteinte neurologique** : AVC, manifestations psychiatriques, atteinte des nerfs crâniens (VIII), neuropathies périphériques
· **Atteinte cardiaque et vasculaire** : aortite (décès par rupture d'anévrysme), coronarite, artérite des membres inférieurs, artérite mésentérique
· **Atteinte pulmonaire** : Sd interstitiel nodulaire (nodules pouvant s'excaver), épanchement pleural, EP
· **Atteinte rhumatologique** :
  - PPR : présente dans 30 à 70% des cas, précède les signes céphaliques
  - Autres manifestations que l'atteinte rhizomélique : myalgies, arthrites distales (non érosives et asymétriques), Sd du canal carpien, RS3PE

Biologie

· **Sd inflammatoire biologique** :
  - VS élevée au delà de 80 mm (normale dans < 5%) ; protéines de l'inflammation élevées (CRP, haptoglobine, fibrinogène)
  - Anémie inflammatoire parfois sévère, HLPNN et thrombocytose
· **Atteinte hépatique** : cholestase silencieuse et régressant sous corticoïdes
· **Anticorps anti-cardiolipine** : IgG ++ utiles dans le suivi évolutif de la MH (rarement présent dans la PPR)

Histologie

- BAT (biopsie de l'artère temporale)
- **Indispensable** mais NE DOIT PAS RETARDER le traitement (les lésions histologiques ne sont pas modifiées par un court traitement)
- Inutile dans une PPR
- Biopsie du côté où l'artère est la plus remaniée, segment de 30 à 40 mm
- Aspect typique : **PANARTERITE INFLAMMATOIRE SEGMENTAIRE** atteignant les **3 TUNIQUES** de l'artère avec
  - Epaississement intimal et fibrose (thrombus fréquent)
  - Destruction des fibres musculaires lisses de la média (nécrose fibrinoïde possible)
  - Fragmentation et destruction de la limitante élastique interne
  - Infiltrat mononucléée (cellules géantes)
- **Une BAT normale n'élimine pas le diagnostic** (20% des cas)
- Attention :
  - Les lésions sont segmentaires donc il faut épuiser le bloc
  - Au stade précoce : infiltrat lymphocytaire sans granulome ni destruction
  - Au stade tardif : lésions cicatricielles

Imagerie

- **Echographie** : opérateur dépendant +++.
  - Horton : écho-doppler des artères temporales (sténoses, interruption de flux, halo sombre péri-tumoral. Non indispensable.
  - Pléthysmographie trans-oculaire : atteinte des artères ophtalmiques
  - Dans la PPR : repère une bursite (sous-acromiale, sous-deltoïdienne)
- **IRM ostéo-articulaire** : bursites, ténosynovites des mains (extenseurs et fléchisseurs)
- Angio-IRM : caractérise les lésions vasculaires
- **Scanner** : explore l'atteinte aortique et supra-aortique
- **Artériographie conventionnelle** : sténose inflammatoire
- PET-scan : inflammation au niveau de l'aorte et de ses grosses branches

Critères ACR 1990 Maladie de Horton

3 critères sur 5 = dg de Horton (Se = 93,5%, Sp 91,2%)

1. **Age** > 50 ans
2. **Céphalée** localisée récente (ou modification récente d'une céphalée ancienne)
3. **Artère temporale** anormale (douleurs, pulsations abolies ou faibles)
4. **VS** > 50 mm à H1
5. **BAT** anormale (vascularite nécrosante avec infiltrat cellulaire à prédominance mononucléée ou granulome inflammatoire avec cellules géantes)

NB : ces critères sont plutôt des critères de classification dans les études que des critères diagnostics

Diagnostic différentiel

- Céphalées + Sd inflammatoire : maladie de Wegener (la BAT peut être positive), maladie de Takayashu
- Manifestation ischémique visuelle ou cérébrale isolée : embolie carotidienne ou cardiaque

Traitement	
• La maladie de Horton est une **urgence thérapeutique** car une amaurose peut survenir de façon brutale à tout moment	
• La **corticothérapie** est le seul traitement • Durée prolongée > 18 mois	
Traitement initial = traitement d'attaque	• Corticoïde d'action courte (prednisone Cortancyl® ou méthylprednisolone Médrol®) - Formes non compliquées : 0,7 mg/kg/j réparties en 2 prises orales journalières - En cas d'AVC ou de menace visuelle : • 1 mg/kg/j de corticoïdes • ± précédé de bolus de méthylprédnisolone Solu-Médrol® (non consensuel) IV pendant 3 jours, débutés sous monitoring cardiaque • La dose d'attaque est maintenue jusqu'à obtention d'un bon contrôle de la maladie (disparition des signes cliniques + CRP) soit 3 semaines environ • Un traitement anti-thrombotique temporaire peut également se discuter : - HBPM - ou de faibles doses d'aspirine
Traitement d'entretien = dose minimale efficace	But = réduction rapide des corticoïdes pour limiter les effets iatrogènes • Décroissance lente et progressive par paliers de 1 à 2 semaines jusqu'à la dose de 5 mg/j
Arrêt de la corticothérapie	• Des manifestations de sevrage sont fréquentes pour des posologies < 8 mg d'équivalent prédnisone • En dessous de 5 mg/j de prednisone, il faut prévenir l'ISA due à l'inertie hypothalamo-hypophysaire. Ajout systématique de 10 à 20 mg d'hydrocortisone la matin à maintenir plusieurs mois après l'arrêt de la prednisone
Mesures associées à la corticothérapie	Régime alimentaire adapté et RHD, activité physique, supplémentation vitamino-calcique, bisphosphonates
• **Traitements d'épargne** cortisonique	
• Dapsone Disulone® : seul traitement d'épargne d'efficacité démontrée • Méthotrexate (études discordantes) • Autres : à l'étude (cyclophosphamide Endoxan, azathioprine Imurel®, anti TNF alpha)	

PSEUDO-POLYARTHRITE RHIZOMÉLIQUE

Clinique

- Polyarthrite sub-aigue chez un sujet > 60 ans
- Enraidissement douloureux symétrique à prédominance matinale
- Touchant les épaules, la région cervicale et la ceinture pelvienne. Les douleurs peuvent s'étendre aux bras et aux cuisses
- A l'examen, limitation douloureuse des mouvements actifs
- Signes négatifs : par de fièvre élevée, pas de céphalée, pas d'anomalies des artères temporales, pas de souffle artériel brachial, pas de diminution de la force musculaire
- Le diagnostic est clinique

Paraclinique

- Syndrome inflammatoire biologique, cholestase anictérique moins fréquente
- Enzymes musculaires normales et auto-Ac (AAN, FR) normaux
- Radiographies des épaules et des hanches : normales

Diagnostic différentiel

- PR séronégative +++ (début souvent rhizomélique chez le sujet âgé)
- Polymyosite et autres types d'atteinte des muscles (hypothyroïdie, hypolipémiants)
- Endocardite d'Osler
- Tumeurs : cancers, lymphomes

Traitement

- Même principe de traitement que la maladie de Horton mais à dose plus faible : 0,4 mg/kg/j de corticoïdes en dose d'attaque. Pas de bolus.

ENC : les points sur lesquels on vous attend…
· Evoquer un Horton dans une question d'orientation diagnostique · Insister sur l'urgence du traitement · Débuter le traitement avant la BAT · *Connaître les mots clefs de la BAT* · Savoir diagnostiquer le tableau visuel : NOIAA, OACR, NORB ? · *Prévenir les complications de la corticothérapie*

BAV brutale unilatérale sur œil blanc et indolore chez un sujet suspect de Horton

NOIAA (75 %)	OACR (20%)	NORB (5 %)
· Ischémie de la tête du nerf optique par occlusion des artères ciliaires postérieures · AV : BAV variable · RPM diminué ou aboli · LAF et TO normaux · FO +++ : - Œdème papillaire +++ - Hémorragies en flammèche péri-papillaires · CV Goldmann : déficit altitudinal HORIZONTAL +++ · Angiographie fluorescéine : ischémie choroïdienne	· Ischémie rétinienne par occlusion de l'ACR, branche de la carotide externe · *AV : très basse (PL uniquement)* · RPM en mydriase aréflectique · *FO +++ :* - Œdème rétinien blanc ischémique - *Macula rouge cerise* - Rétrecissement diffus du calibre des artères, courant granuleux dans l'artère · Angiographie fluorescéine : - Allongement du temps bras-rétine et du temps artério-veineux - *Aspect d'arbre mort du réseau*	· Inflammation du nerf optique dans sa portion rétro-bulbaire · Douleur à la mobilisation oculaire ++ · BAV de près et de loin · RPM : - RPM direct diminué avec - *RPM consensuel conservé* - phénomène de Marcus Gunn · *FO normale* · Vision des couleurs altérée · *CV Goldmann : scotome central ou caeco-central* · PEV : allongement latence (P100) · IRM : hypersignal du n. optique

120 - PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES

Définitions et épidémiologie

- Les PID rassemblent près de 140 maladies caractérisées par des opacités diffuses sur la RxT
- Il s'agit d'une infiltration diffuse de
  - l'interstitium pulmonaire (± associée à une atteinte alvéolaire, bronchiolaire ou vasculaire)
  - par des cellules inflammatoires ou de la fibrose
  - d'évolution soit aigue soit chronique
- 15 000 nouveaux cas/an

Physiopathologie : 3 phases

1. Agression	Lésion de la membrane alvéolo-capillaire	
2. Inflammation	Œdème interstitiel puis alvéolaire (alvéolite)	→ **Troubles de la diffusion alvéolo-capillaire** : - ↘ DLCO et ↘ DLCO/VA - GDS : *désaturation à l'effort* → **Sd interstitiel (ou alvéolo-interstitiel) à la RxT**
3. Réparation	· Evolution favorable = cicatrisation · Evolution défavorable = fibrose pulmonaire (le parenchyme lésé est remplacé par du collagène)	→ · Anomalies du rapport V_A/Q : **effet shunt** → · Diminution de la compliance pulmonaire : **Sd restrictif** - *↘ homogène des volumes pulmonaires (CV, CPT, VEMS)* - CPT < 80% - VEMS/CV normal → · **Fibrose** - *signes directs (destruction parenchymateuse)* - et indirects (signes de rétraction)

Etiologies de PID à connaître pour l'ENC	
Origine connue	**Origine inconnue**
· Insuffisance cardiaque gauche · Tuberculose (miliaire +++) · Infections respiratoires · Lymphangite carcinomateuse · Pneumoconioses · Pneumopathies médicamenteuses : - ATB : ß lactamines, nitrofurantoïne - Cardio : amiodarone, ß bloquants, IEC - Chimiothérapies - AINS · Pneumopathie radique · Pneumopathie d'hypersensibilité = alvéolite allergique extrinsèque	· Sarcoïdose · Connectivites : sclérodermie, lupus, PR, Gougerot Sjögren · Idiopathique : fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) · Histiocytose X · Lymphangioléiomyomatose · Amylose

Démarche diagnostique	
Clinique	
Interrogatoire	**Examen physique**
· <u>Durée d'évolution</u> : aigue (< 2-3 semaines) ou chronique · <u>Contexte épidémiologique</u> : - Entre 20 et 40 ans : sarcoïdose, histiocytose X et lymphangioléiomyomatose - Au delà de 40 ans : fibrose pulmonaire idiopathique et pneumoconioses - Origine ethnique : sarcoïdose x 10 chez sujet à peau noire - ATCD familiaux - Tabagisme : absent (sarcoïdose), présent (histiocyose X) · <u>Signes fonctionnels</u> : - Dyspnée d'effort - Toux sèche - Douleurs thoraciques = atteinte pleurale associée - Hémoptysie = HIA, IC, EP, TB, cancer, aspergillose · <u>Symptômes extra-respiratoires</u> : AEG, fièvre, lésions cutanéo-muqueuses, arthralgies, sd sec · <u>Prises médicamenteuses</u> (huille de paraffine, nitrofurantoïne, bléomycine) · <u>Expositions professionnelles et domestiques</u> : amiante · <u>Toxicomanie</u> : héroïne, haschish, cocaïne, crack · <u>Voyages / Animaux</u> · <u>Contexte</u> : ID (VIH+++), cancer (radiothérapie), asthme ancien (Churg & Strauss)	· <u>Signes respiratoires</u> : - Râles crépitants : caractéristiques dans la FPI, l'asbestose et les connectivites. Rares dans la sarcoïdose - Signes de fibrose = hippocratisme digital, cyanose, rétraction thoracique, râles crépitants velcros - Signes d'HTAP : IVD · <u>Signes extra-respiratoires</u> : - Lésions cutanéo-muqueuses - Adénopathies superficielles - Examen OPH +++ (inflammation des segments de l'œil, sd sec oculaire) = SYSTEMATIQUE - BU : hématurie, protéinurie

Démarche diagnostique

Paraclinique

Imagerie

- **Radiographie pulmonaire** :
  - Normale dans 10% des cas = sarcoïdose type 0, PHS, lymphangite carcinomateuse débutante, asbestose débutante
- **Scanner thoracique** : INDISPENSABLE
  - Coupes fines (1-1,5 mm) en haute résolution pour analyser la parenchyme
  - Coupes épaisses (5-10 mm) sans et avec injection, en fenêtre parenchymateuse et médiastinale pour analyser la plèvre (épaississement, calcifications) et les ADP
  - Le scanner doit être réalisé avant la fibroscopie
- **IRM** : pas utilisé actuellement
- **Scintigraphie au gallium** : n'est plus utilisé

Bilan biologique

- But : rechercher une atteinte extra-respiratoire
  - NFS (hyperéosinophilie)
  - iono sg, créat et BHC
  - Enzymes musculaires, calcémie
  - Auto-anticorps : Ac anti ADN natif, anti ECT (anti-SSA et SSB +++) et anti Jo1, FR, cryoglobuline et complément
  - Selon orientation : ANCA (vascularites), ECA (sarcoïdose) et précipitines sériques (PHS)

Examens systématiques

- ECG systématique si suspicion de sarcoïdose
- Echo-doppler cardiaque si sclérodermie (HTAP)

EFR

- Etudient la sévérité de l'atteinte pulmonaire ++
  - Trouble ventilatoire restrictif ++++ (↘ CPT)
  - La présence d'un TVO doit être interprétée en fonction du tabagisme
  - Diminution de la DLCO et du rapport DLCO/VA +++
  - GDS : normaux au repos (au début) mais hypoxémie à l'effort (effet shunt) réversible sous O_2

Fibroscopie bronchique

- Exploration de l'ensemble de l'arbre bronchique
- Aspirations bronchiques à visée microbiologique (BK, légionnelle, champignons)
- LBA (dans le lobe moyen ou la lingula si anomalies diffuses)
- Biopsies : éperons bronchiques et zones anormales

Biopsies chirurgicales

- Sous vidéo-thoracoscopie en général. Mortalité = 1%
- Décision pluridisciplinaire +++

Rappels

Imagerie

Sd interstitiel

❑ **Opacités** :
- Bilatérales et symétriques
- Fines, à bords net
- Non systématisées
- Sans bronchogramme aérien

❑ **Lésions élémentaires** :
- Opacités linéaires = lignes de Kerley (A = apex, centrales, B = bases, sous pleurales, C = croisées, réticulaires)
- Opacités nodulaires : micronodules (< 6 mm) (miliaire, miliaire à gros grains), nodule (6-10 mm) et macronodules (> 10 mm)
- Opacités en verre dépoli (aspect flou du poumon)
- Lésions kystiques (rayon de miel = fibrose)

Signes de fibrose

- Signes directs :
  - Aspect de petit poumon (↘ volume pulmonaire)
  - Rayon de miel
- Signes indirects :
  - Signes de rétraction (déplacement des scissures, bronchectasies de traction)

Fibroscopie bronchique

__Réalisation__ :
- CI si hypoxémie sévère : PaO_2 < 60 mm Hg sous 6 L d'O_2
- Arrêt des anticogulants et des anti-agrégants plaquettaires plusieurs jours avant

__LBA__ :
- Injection de sérum physiologique dans une bronche segmentaire puis aspiration douce
- Cytologie normale :
  - 150 000 cellules / mL
  - Macrophages > 85 % (90% chez le fumeur)
  - Lymphocytes < 15 %, PNN et PNE < 2 %
- Alvéolite lymphocytaire
  - Lymphocytose > 35 % = sarcoïdose, lymphangite carcinomateuse, lymphome, PHS, pneumopathie médicamenteuse
  - Granulomatoses = alvéolites lymphocytaires CD4+
- Alvéolites neutrophiles = FPI, connectivites, asbestose
- Alvéolite macrophagique = histiocytose X
- Score de GOLDE > 100 ou sidérophages > 30% = hémorragie intra-alvéolaire chronique

Pneumoconioses

Asbestose

- Exposition à l'amiante (intense et prolongée)
- Maladie professionnelle indemnisable (tableau 30)
- Clinique = toux sèche, dyspnée d'effort, hippocratisme digital et râles crépitants velcro
- Paraclinique :
  - Imagerie = atteinte des bases et atteinte pleurale (plaque calcifiées)
  - LBA : corps abestosiques
  - Histologie : fibres d'amiantes intra-parenchyamteuses

Silicose

- Exposition à la silice
- Maladie professionnelle indemnisable (tableau 25)
- Clinique :
  - Forme aigue possible
  - Forme chronique : latence clinique +++ puis BPCO non spécifique puis IRC
- Paraclinique
  - Imagerie : atteinte de sommets et ADP médiastinales calcifiées en « coquille d'œuf »
  - LBA : cristaux de silice
  - Histologie : nodule silicotique

Rem :

- Silicose + PR = sd de Caplan Colinet
- Silicose + sclérodermie = sd d'Erasmus

Procédure de déclaration de maladie professionnelle

3 documents :

- Certificat médical descriptif rempli par le médecin (décrit la clinique, les examens paracliniques réalisés et le délai de prise en charge)
- Déclaration de MP envoyée à la CPAM par le patient
- Attestation de salaire

→ après examen du dossier par la CPAM réparation avec prestations en espèces (capital, rente) et prestations en nature (prise en charge à 100%)

Autres PID à connaître pour l'ENC

Fibrose pulmonaire idiopathique

- La plus fréquente et la plus grave des PID
- Terrain : > 60 ans
- Clinique = toux sèche, dyspnée d'effort, hippocratisme digital et râles crépitants velcro
- Paraclinique :
  - Atteinte des bases
  - LBA : alvéolite neutrophile
  - Histologie : INDISPENSABLE car diagnostic d'élimination

PHS : pneumopathie d'hypersensibilité

- Alvéolite allergique extrinsèque
- Exposition professionnelle (maladie du poumon de fermier si foin moisi, maladie des éleveurs d'oiseaux)
- Clinique : sd pseudo-grippal + dyspnée
  - Début 4 à 6H après le contact avec l'antigène
  - Arrêt à l'éviction
  - Rechute à l'exposition
- Paraclinique :
  - Précipitines sériques positives
  - LBA : alvéolite lymphocytaire CD8

Histiocytose langerhansienne pulmonaire X

- Granulomatose à cellules de Langerhans
- Terrain : homme jeune, grand fumeur
- Clinique : signes cliniques de PID + pneumothorax récidivants ± diabète incipide central
- Paraclinique :
  - Imagerie : atteinte des sommets (nodules kysiques)
  - LBA : cellules de Langerhans exprimant le CD1a
  - Histologie : granulome

Lymphangioléomyomatose

- Terrain : femme en période d'activité génitale
- Histologie : atteinte des fibres musculaires

121 - POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Définition et épidémiologie

- Maladie systémique **auto-immune**
- *À type de **rhumatisme inflammatoire chronique*** (RIC), **distal et destructeur**
- Associée à des atteintes extra articulaires
- C'est le RIC le plus fréquent :
  - prévalence de 0,4 à 0,8 %
  - prédominance **féminine** (sex ratio de 4/1)
  - début entre **40 et 60 ans** (après 70 ans le SR diminue)

Physiopathologie

- Maladie **multifactorielle** :
  - *facteurs environnementaux (infectieux, traumatiques)*
  - facteurs psychiques (stress, décès, séparation)
  - *facteurs hormonaux*
  - facteurs génétiques

Critères de l'ACR (American College of Rheumatology)

PR si **4 critères** présents :

1. Raideur articulaire matinale de durée > 1 heure pendant au moins 6 semaines.
2. Gonflement des parties molles touchant au moins 3 articulations simultanément, au moins 6 semaines
3. Gonflement d'au moins une articulation des mains durant au moins 6 semaines
4. Atteinte articulaire simultanée symétrique ou atteinte bilatérale sans symétrie absolue des MCP, IPP et MTP, au moins 6 semaines
5. Atteinte radiologique typique de PR des mains et des poignets de face
6. Nodules rhumatoïdes
7. Sérologie rhumatoïde positive

Phase de début

= atteinte articulaire +/- asthénie, fébricule (évolution par poussées entrecoupées de rémission)

- Atteinte inflammatoire persistante d'au moins 3 articulations : **oligo ou polyarthrite**
- **Bilatérale, symétrique et distale, d'apparition progressive**
- Des **mains** (surtout 2ème et 3ème MCP et IPP+++), des **poignets** et des **pieds** (MTP)
- Articulations chaudes et tuméfiées (! PAS de rougeur) : **pannus synovial** et épanchement
- **Ténosynovites** : possibles à la phase de début, extenseurs et fléchisseurs des doigts +++

NB1 : reconnaître un rhumatisme inflammatoire comme étant une PR débutante :
- ✓ 2 articulations gonflées
- ✓ Dérouillage matinal de plus de trente minutes
- ✓ Douleur à la pression transverse des avants pieds = squeeze test

NB2 : **la PR épargne <u>toujours</u> le rachis** (sauf cervical), **les sacro-iliaques et les IPD**

Phase d 'état

(destruction articulaire, séquelles fonctionnelles, ↘ fréquence et intensité des poussées)

Atteintes articulaires et péri articulaires	Atteintes extra articulaires
Toutes les articulations peuvent être touchées (sauf NB2) **Déformations** après plusieurs années d'évolution : · <u>Ténosynovites</u> · <u>Mains</u> : - Déviation des doigts en **coup de vent cubital** - Déformation en **boutonnière** (flexion IPD) - Déformation en **maillet** (flexion IPP et IPD) - Déformation en **col de cygne** (extension IPP et flexion IPD, touche surtout II et III) - Déformation du **pouce en « Z »** (flexion MCP, hyperextension IPP) · <u>Poignets</u> : luxation de la styloïde cubitale (touche de piano) avec risque de rupture de l'extenseur du V +++ · <u>Pieds</u> : - avant pied plat par hallux valgus, coup de vent péronier (atteinte des MTP), rétractions en griffe ou en marteau -arrière pied plat · <u>Rachis cervical</u> : luxation atloïdo-axoïdienne · <u>Coudes</u> : flessum +/- valgus · <u>Hanches</u> : coxite rhumatoïde (rare et tardive) · <u>Genoux</u> : flessum +/- valgus, épanchement articulaire (choc rotulien), kyste poplité de Baker · <u>Épaules</u> : art. scapulo humérale et coiffe des rotateurs	· <u>Fréquentes</u> : - **nodules rhumatoïdes** - *syndromes canalaires* : **canal carpien**, SPE - syndrome de **Gougerot-Sjögren 2aire** - **épisclérite** - ostéoporose - phénomène de Raynaud - **adénomégalies** - ***bronchectasies*** · <u>Sévères</u> : - <u>neuro</u> : **compression médullaire**, neuropathie périphérique - <u>pulmonaires</u> : ***pleurésie rhumatoïde***, fibrose pulmonaire interstitielle diffuse, nodules rhumatoïdes pulmonaires, bronchiolite oblitérante - <u>cardiaques</u> : **péricardite**, insuffisance aortique, endocardite - <u>vascularite rhumatoïde</u> (AEG, purpura vasculaire, ulcères profonds à l'emporte pièce, micro infarctus digitaux, nécroses digitales ou orteils) : *corticothérapie en urgence* - <u>**sclérite**</u> (rare, grave) - <u>syndrome de Felty</u> : *SMG + neutropénie* - <u>**amylose AA**</u>

Examens complémentaires

Biologiques

- **Syndrome inflammatoire**
- **Facteur rhumatoïde** :
  - Négatif au début de la maladie, positif dans 80% après 1 an
  - Il existe 20% de PR séronégatives
- **Ac antipeptides citrullinés** (ou anti CCP = anti kératine = anti fillagrine)
  - précoces et spécifiques (entre 95 et 99%)
- **Anticorps anti-nucléaires** :
  - dosage systématique, peuvent être faiblement positifs, l'absence d'anti DNA natif permet d'éliminer un LED

Liquide synovial

- Pas d'argument spécifique pour le diagnostic
- De type inflammatoire, riche en PNN non altérés et en lymphocytes
- Stérile

NB : histologie synoviale rarement faite (aspect de synovite non spécifique hypertrophie des villosités, multiplication des franges, hyperplasie de synoviocytes)

Radiologiques

- Un bilan de PR doit obligatoirement comporter des radiographies
  - **bilatérales et comparatives**
    - ✓ mains et poignets de face
    - ✓ avant pieds (tête du 5ème « méta »)
    - ✓ toutes les articulations douloureuses
  - **bassin de face** (éliminer une spondylarthropathie)
  - **rachis cervical** (clichés statiques et dynamiques en flexion - extension)

Radiographies

- Au début :
  1. **Normales** +/- épaississement des parties molles
  2. **Déminéralisation épiphysaire en « bandes »** (MCP, IPP)
- Puis apparition des signes de destruction osseuse :
  3. **Pincement** global des interlignes articulaires (au maximum carpite fusionnante au niveau de la main)
  4. **Érosions** épiphysaires (érosion précoce de la tête du 5ème « méta »)
  5. ***Géodes*** sous chondrales

Diagnostics différentiels

La PR est un diagnostic d'élimination, rechercher systématiquement :
- Une polyarthrite bactérienne dans un contexte fébrile (endocardite++, polyarthrite gonococcique)
- *Une arthrite virale (hépatite, VIH si sujet à risque)*
- Une spondylarthropathie
- *Une pseudo polyarthtrite rhizomélique*
- Un syndrome RS3PE ou polyarthrite oedémateuse du sujet âgé
- Une arthrite microcristalline
- Une connectivite : LED, Gougerot-Sjögren primitif, sclérodermie systémique et connectivites mixtes

Facteurs pronostiques

- Lésions radiologiques initiales importantes
- VS, CRP et FR très élevés au dg
- Anti CCP élevés
- Certains gènes HLA (homozygotes DRB1*04)

- Critères cliniques un peu moins importants :
  - début très inflammatoire
  - nombreuses articulations gonflées
  - manifestations extra articulaires.

Traitements

· Prise en charge **multidisciplinaire** : médicale (rhumatologue, médecin de rééducation fonctionnelle), chirurgicale (orthopédie) et paramédicale (psychologues, ergothérapeutes, podologues, kinésithérapeutes, AS, infirmières)

· Moyens thérapeutiques : traitements **médicamenteux**, **chirurgie**, **appareillages**, prise en charge **psychologique**, **information et éducation du malade**

Traitements symptomatiques

Généraux

· Repos lors des poussées (**arrêt de travail**)

· AINS lors des poussées (prévention des effets secondaires par l'éducation du patient : prise en milieu de repas, +/- IPP, contrôle de la PA, contrôle de la fonction rénale)

· Corticothérapie « Toute PR doit avoir des corticoïdes »

- orale : +++
  - ✓ prednisone (Cortancyl®)
  - ✓ 0,25 mg/kg/j sans dépasser 10 à 15 mg/j
  - ✓ En 2 voire 3 prises pour couvrir la nuit
  - ✓ Mesures associées à la corticothérapie+++
- IV forte dose :
  - ✓ lors des poussées très inflammatoires, ou des vascularites
  - ✓ Méthylprednisolone (Solumédrol®)
  - ✓ En 3 bolus sur 3 jours

· Antalgiques : en association, pour diminuer la dose des anti inflammatoires (paracétamol+/- codéine et dextropropoxyphène, rarement morphine)

Locaux

· Médicaux : utiles quand 1 ou 2 articulations restent inflammatoires :

- Infiltration intra- ou péri-articulaire de corticoïdes solubles (Hydrocortancyl®) (au max 3 par an et par articulation)
- Synoviorthèse chimique (grosses articulations) à la triamcinolone (Hexatrione®), ou acide osmique
- Synoviorthèse isotopique (erbium, rhénium, yttrium) (grosses et petites articulations)

· Chirurgicaux :

- prévention : synovectomies, ténosynovectomies, résections osseuses (tête cubitale)
- réparation, palliatif : suture tendineuse, prothèse, arthrodèse (C1-C2)

Traitements de fond

1. Méthotrexate (Novatrex®)

· Antimétabolite : bloque la synthèse des purines

· Traitement de référence de la PR

· Posologie initiale de 10 mg par semaine, augmentation progressive

· Voie orale (privilégiée) ou IM

· Tératogène : contraception efficace +++

· Prévention toxicité hématologique par acide folique (spéciafoldine®)

· Surveillance hémato, rénale et hépatique

2. Léflunomide (Arava®)

· Antimétabolite

· Efficacité et tolérance comparable au métho

· Prise quotidienne

· Tératogène (contraception chez la femme mais également chez l'homme)

3. Sulfasalazine (Salazopyrine®)

· Prise quotidienne

· CI : allergie aux sulfamides et salicylés, déficit en G6PD

· Potentialisent l'action des anticoagulants et des sulfamides hypoglycémiants

Autres

Beaucoup moins utilisés : hydroxychloroquine Plaquenil®, sels d'or Allochrysine®, D-pénicillamine Trolovol

4. Biothérapies : Anti TNFα

· **Coût élevé** et effets indésirables graves : **réservés aux PR les plus actives**

- **2 anticorps monoclonaux** : infliximab Remicade® (IV) et adalimumab Humira®(SC)
- **1 récepteur soluble** : étanercept Enbrel®(SC)

· Doit être **associé à un autre traitement de fond**

· CI : allergie, grossesse, allaitement, infection, pathologie maligne récente, insuffisance cardiaque, TB infection latente

· Effets IIaires : **infection+++**, réaction au point de ponction, maladie démyélinisante du SNC, aggravation IC, auto-Ac

· Bilan pré-thérapeutique :

- Clinique
- hémogramme, EPPS, BH, AAN
- VHB, VHC, VIH
- RxT, IDR (traiter une TB latente ou active+++)
- β HCG

Stratégie thérapeutique

- Individuelle
- Dépend du niveau d'activité de la PR à un moment donné, de l'âge du patient, de ses comorbidités
- Objectifs : réduire l'activité clinique, induire une rémission, améliorer la qualité de vie
- Association des différents traitements : de fond+++, symptomatique, locaux, rééducation
- *Généralement : monothérapie au début avec méthotrexate ou léflunomide*
- Anti TNF : PR active depuis un mois malgré ttt de fond incluant métho depuis 3 mois
  PR corticodépendante
  PR avec évolution radiologique importante

Surveillance

- Surveillance de l'**ACTIVITÉ** de la maladie : tous les 3 mois environ ⇒ adaptation du traitement
  - clinique :
    - **DAS 28** (Disease Activity Score sur 28 articulations)
      - *comprend : le nombre d'articulations gonflées, le nombre d'articulations douloureuses, la VS, la CRP*
      - Si < 2,6 = rémission, si entre 2,6 et 5,1 = activité modérée, si > 5,1 = PR active et non contrôlée
    - **Retentissement fonctionnel**
    - Réveils nocturnes, EVA, indice de Ritchie, dérouillage matinal
    - Recherche de complications
  - radiologique : mains/poignets et avant pieds de face + articulations symptomatiques
    Tous les 6 mois pdt 1 an, puis 1 fois par an pdt 3ans, puis tous les 2 à 4 ans.
- Surveillance de la **TOLÉRANCE du traitement** : clinique et biologique, adaptée à chaque molécule
- Carnet de surveillance +++ : poussées, rémissions, traitements généraux, traitements locaux

122 - POLYRADUCULONÉVRITE AIGUE INFLAMMATOIRE (Sd de GUILLAIN BARRÉ)

Définitions et épidémiologie

- *PRNA rapidement extensive (< 1 mois)*
- Atteinte inflammatoire auto-immune périvasculaire des nerfs responsable d'une démyélinisation
- Touche les 2 sexes à tous les âges (rare vant 5 ans)
- Dans 60% des cas on retrouve un épisode infectieux quelques jours ou quelques semaines avant (grippe, angine, diarrhée fébrile, éruption fébrile) ou une vaccination

Histologie

- Démyélinisation segmentaire et multifocale
- Touchant les racines +++ mais aussi les plexus, les troncs nerveux (membres, paires crâniennes) et les fibres végétatives (dysautonomies)
- Atteinte très proximale ou très distale dans les zones de perméabilité sang-nerf
- L'atteinte est diffuse avec ralentissement de la vitesse de conduction voire un bloc de conduction

Diagnostic positif = 3 phases : extension, plateau et régression

Extension

- Paresthésies des 4 extrémités
- Déficit moteur prédominant aux racines et aux mb inf
- Atteinte bilatérale et symétrique
- Extension progressive des troubles sensitifs et moteurs de façon ASCENDANTE +++
- Durée < 4 semaines

NB :
- Pas de troubles sphinctériens
- Pas de signes centraux

Plateau

- Durée 3 semaines en moyenne
- Importance variable des troubles
- **Déficit moteur** :
  - Atteinte des 4 membres
  - *Bilatérale et symétrique*
  - Touchant racines et extrémités, avec hypotonie mais sans amyotrophie ni fasciculations
  - Diplégie faciale +++ (POM du VII bilat)
  - Paralyse des musc. respiratoires +++
- **Abolition des ROT des 4 mb +++**

- **Troubles sensitifs objectifs** :
  - Moins importants que les troubles moteurs
  - Prédominant sur la sensibilité profonde : pallesthésie (diapason) et SPGO
- **Troubles végétatifs** = gravité
  - TdR : tachycardie, bradycardie (*risque d'arrêt cardiaque si manipulations du malade*)
  - Instabilité tensionnelle : hypotension ou HTA
  - Troubles vasomoteurs : sueurs, hypersécrétions bronchiques et salivaire

Récupération

- Récupération complète = 80% des cas
- Ordre inverse de l'apparition des signes
- Durée : plusieurs mois

Examens complémentaires

Ponction lombaire	EMG	Elimination des diagnostics différentiels
• DAC : dissociation albumino-cytologique - Protéinorrachie élevée (> 0,6 g/L) - Pas de réaction cellulaire (< 10/mm^2) • Electrophorèse du LCR : augmentation des gamma-globulines polyclonales NB : le LCR peut être normal au début ++	• Stimulo-détection des 4 membres : - Ralentissement des vitesses de conduction sensitives et motrices - Allongement des latences distales et proximales (ondes F et H) - Blocs de conduction • *Détection : recherche une atteinte axonale* - Tracé normal au repos et à l'effort - Atteinte axonale secondaire possible et de mauvais pronostic (potentiels de fibrillation, perte d'amplitude des potentiels moteurs) NB : l'EMG peut être normal au début ; pas de parallélisme entre le degré de paralysie et le ralentissement des VCN	• Absence de Sd inflammatoire • Sérologie VIH, Lyme **Signes de gravité** • ECG, GDS artériels, RxT • ECBU • Iono sang (SIADH)

Evolution

• *Pronostic vital mis en jeu dans 3 situations :*
- Insuffisance respiratoire aigue : paralysie respiratoire et troubles de la déglutition
- Arrêt cardiaque : dysautonomie
- Complications thrombo-emboliques : dues à l'hypotonie majeure

• Autres complications :
- Surinfection respiratoire et urinaire
- Escarres
- Dépression secondaire

Diagnostics différentiels

• **PRNA avec réaction cellulaire du LCR :**
- Primoinfection VIH +++
- Maladie de Lyme +++

• **Polyneuropathies aigues** : vascularites et porphyries
• **Compression médullaire aigue ou sd de la queue de cheval** : responsables d'une DAC

Traitement

Traitement symptomatique et préventif	Traitement étiologique
• Urgence médicale, hospitalisation près d'une USI • Transfert en USI si : - Troubles de déglutition ou phonation - Atteinte respiratoire - Dysautonomie - Déficit d'extension rapide • **Anticoagulation** : à dose curative si marche impossible, sinon à dose préventive • **Nursing et prévention d'escarres** : matelas anti-escarre, changement de position régulier • **Kinesithérapie** : mobilisation passive et kiné respiratoire avec aspiration trachéale • **SNG si trouble de déglutition** : alimentation hypercalorique et hyperprotidique • **Atropine SC** : 0,5 mg/6H en cas de bradycardie • **Soins oculaires si diplégie faciale** : protection oculaire, larmes articielles	Pendant la phase d'extension : • **Echanges plasmatiques ou plasmaphérèses** : limitent la phase d'extension des paralysies ainsi que la durée de la phase de plateau • **Ig polyvalentes IV**

Surveillance

Surveillance clinique plusieurs fois /j : • Pouls, TA • FR, ampliation thoracique, Peak-flow, efficacité à la toux, compte en apnée de 30s, capacité à souffler • Scope	• Troubles de la phonation et de la déglutition • Examens des mollets • Soins oculaires si diplégie faciale • Testings musculaires pluriquotidiens avec schémas datés

Examens complémentaires

Ponction lombaire	EMG	Elimination des diagnostics différentiels
· DAC : dissociation albumino-cytologique - Protéinorrachie élevée (> 0,6 g/L) - Pas de réaction cellulaire (< 10/mm²) · Electrophorèse du LCR : augmentation des gamma-globulines polyclonales NB : le LCR peut être normal au début ++	· Stimulo-détection des 4 membres : - Ralentissement des vitesses de conduction sensitives et motrices - Allongement des latences distales et proximales (ondes F et H) - Blocs de conduction · Détection : recherche une atteinte axonale - Tracé normal au repos et à l'effort - Atteinte axonale secondaire possible et de mauvais pronostic (potentiels de fibrillation, perte d'amplitude des potentiels moteurs) NB : l'EMG peut être normal au début ; pas de parallélisme entre le degré de paralysie et le ralentissement des VCN	· Absence de Sd inflammatoire · Sérologie VIH, Lyme **Signes de gravité** · ECG, GDS artériels, RxT · ECBU · Iono sang (SIADH)

Evolution

- Pronostic vital mis en jeu dans 3 situations :
  - Insuffisance respiratoire aigue : paralysie respiratoire et troubles de la déglutition
  - Arrêt cardiaque : dysautonomie
  - Complications thrombo-emboliques : dues à l'hypotonie majeure
- Autres complications :
  - Surinfection respiratoire et urinaire
  - Escarres
  - Dépression secondaire

Diagnostics différentiels

- **PRNA avec réaction cellulaire du LCR** :
  - Primoinfection VIH +++
  - Maladie de Lyme +++
- ***Polyneuropathies aigues*** : *vascularites et porphyries*
- **Compression médullaire aigue ou sd de la queue de cheval** : responsables d'une DAC

Traitement

Traitement symptomatique et préventif	Traitement étiologique
· Urgence médicale, hospitalisation près d'une USI · Transfert en USI si : - Troubles de déglutition ou phonation - Atteinte respiratoire - Dysautonomie - Déficit d'extension rapide · **Anticoagulation** : à dose curative si marche impossible, sinon à dose préventive · **Nursing et prévention d'escarres** : matelas anti-escarre, changement de position régulier · **Kinesithérapie** : mobilisation passive et kiné respiratoire avec aspiration trachéale · **SNG si trouble de déglutition** : alimentation hypercalorique et hyperprotidique · **Atropine SC** : 0,5 mg/6H en cas de bradycardie · **Soins oculaires si diplégie faciale** : protection oculaire, larmes articielles	Pendant la phase d'extension : · **Echanges plasmatiques ou plasmaphérèses** : limitent la phase d'extension des paralysies ainsi que la durée de la phase de plateau · **Ig polyvalentes IV**

Surveillance

Surveillance clinique plusieurs fois /j : · Pouls, TA · FR, ampliation thoracique, Peak-flow, efficacité à la toux, compte en apnée de 30s, capacité à souffler · Scope	· Troubles de la phonation et de la déglutition · Examens des mollets · Soins oculaires si diplégie faciale · Testings musculaires pluriquotidiens avec schémas datés

123- PSORIASIS

Définition et physiopathologie

- Dermatose inflammatoire érythémato-squameuse chronique de cause inconnue
- *Prévalence : 2 % de la population*
- Survenue possible à tout âge mais adulte jeune +++
- Facteurs étiologiques : intrication entre
  - Facteurs génétiques
  - Facteurs environnementaux aggravants :
    - Alcool, tabac
    - Infections bactériennes ou virales
    - Traumatismes psychologiques
    - Médicaments (sels de lithium, bêtabloquants, IEC, INFalpha, antipaludéens de synthèse)
    - Traumatismes cutanés (phénomène de Koebner)
  - Facteur améliorant les poussées : exposition solaire

Diagnostic positif

Le DIAGNOSTIC de psoriasis est CLINIQUE

Forme commune

- **La lésion élémentaire** :
  - Tâche érythémato-squameuse, bien limitée, arrondie, ovalaire ou polycyclique
  - Avec une couche superficielle blanchâtre, parfois très épaisse, ou alors décapée par le traitement, laissant apparaître l'érythème sous-jacent
  - Prurit dans 30 à 60% des cas
- **Distribution** : *lésions multiples et symétriques, parfois diffuses*
- **Taille variable** : points, gouttes, nummulaires (= arrondis de 1 à plusieurs cm), plaques
- **Localisations habituelles** : ZONES DE FROTTEMENT : *coude, bord cubital des avant-bras, genoux, région lombo-sacrée, cuir chevelu, ongles*

NB : *examen anatomopathologique inutile*

Formes cliniques

- <u>Psoriasis du cuir chevelu</u> :
  - Non alopéciant
  - Plaques circonscrites, arrondies, bien limitées, couvertes de larges squames traversées par les cheveux
  - En avant à la lisière du cuir chevelu : lésions inflammatoires formant une couronne séborrhéique
- <u>Psoriasis unguéal</u> :
  - Dépressions ponctuées cupuliformes = ongles en dés à coudre +++
- **<u>Autres localisations</u>** :
  - <u>Psoriasis inversé ou psoriasis des plis</u> (interfessiers, sous mammaires, axillaires, ombilical)
  - <u>Psoriasis palmo-plantaire</u> : kératodermie en îlots ou diffuse
  - <u>Psoriasis du visage</u> : rare, aspect de dermatite séborrhéique, classique au niveau de la conque et du CAE
  - <u>Psoriasis du gland</u> : normalement respect des muqueuses, sauf le gland
  - <u>Psoriasis lingual</u> : langue géographique

Formes particulières

Psoriasis graves

- <u>Psoriasis érythrodermique</u> :
  - ✓ Forme généralisée, 90% des téguments, desquamation abondante.
  - ✓ Complications : surinfections, troubles hydroélectrolytiques et de la thermorégulation. Hospitalisation +++
- <u>Psoriasis arthropathique</u> : oligo ou monoarthrite, polyathrite proche de la PR mais avec atteinte des ID et Waaler-Rose négatif, rhumatisme psoriasique proche de la SPA
- <u>Psoriasis pustuleux</u> :
  - ✓ Pustuleux palmo-plantaire : évolution par poussées, pustules jaunâtres, handicap fonctionnel (travail manuel et marche)
  - ✓ Pustuleux généralisé : brutal, AEG, fièvre, placard rouge vif avec pustules qui confluent en larges nappes

Psoriasis de l'enfant

- Psoriasis du nourrisson : localisé à la zone des langes
- Psoriasis de l'enfant : aigu, en gouttes, visage plus souvent atteint que chez l'adulte, peut succéder à une infection

Psoriasis et infection par le VIH

grave, réfraction aux thérapeutiques conventionnelles. Psoriasis classique, pustuleux ou érythrodermique. Visage plus souvent atteint, aspect séborrhéique.

Évolution - Complications

- Forme familiale : début chez le sujet jeune et l'adolescent. Plus grave que les formes plus tardives.
- Evolution chronique : poussées entrecoupées de rémissions (plus fréquentes en été car effet bénéfique des UV)
- Les poussées : imprévisibles, déclenchées par facteurs psychologiques, médicaments, infections, traumatismes cutanés
- Complications :
  - Surinfection (bactérienne, mais surtout candida albicans) : entretien, aggravation des lésions
  - Eczématisation : par mauvaise tolérance des traitements locaux
  - Formes graves invalidantes +/- mises en jeu du pronostic vital : érythrodermies, formes pustuleuses, rhumatisme
  - Altération de la qualité de vie

Diagnostic différentiel

• <u>Forme classique</u> : - Pytiriasis rosé de Gibert - Dermatite séborrhéique - Dermatite atopique	• <u>Formes particulières</u> : - Psoriasis des plis : intertrigos d'origine bactérienne ou mycosique - Psoriasis palmoplantaire : kératodermies palmoplantaires de causes diverses - Érythrodermie psoriasique : autres causes d'érythrodermies (toxidermies, eczéma, lymphome) - Psoriasis pustuleux généralisé : toxidermies pustuleuses - Rhumatisme psoriasique : PR, SPA (si absence de lésions cutanées)

Principe du traitement

Pas de guérison définitive mais disparition transitoire des lésions

Traitements locaux

- Dermocorticoïdes :
  - Pommades de classe II (sauf pour le visage)
  - Crèmes pour les plis
  - Lotion pour le cuir chevelu
  - Effets secondaires +++ : durée limitée et contrôle des quantités (nombre de tubes par mois)
- Dérivés de la vitamine D :
  - Calcipotriol (Daivonex), tacalcitol (Apsor), calcitriol (Silkis)
  - Association calcipotriol + corticoïde (Daivobet)
  - Contrôle des quantités hebdomadaire car risque d'hypercalcémie (absorption du produit)
  - Effets irritatifs au visage
- Autres : bains , émolients (décaper les lésions), kératolytiques (acide salycilique + urée), tazarotène (CI pt la grossesse)

Photothérapie

- 3 séances par semaine pendant 6 à 10 semaines
- **2 possibilités** :
  - PUVAthérapie : psoralène photosensibilisant + UVA
  - Photothérapie UVB à spectre étroit
- **Résultats** : rémission dans environ 80% des cas

- **Effets secondaires** :
  - À court terme : érythème (surdosage, prise concomitante de médicaments photosensibilisants)
  - À long terme : vieillissement du tégument, cancer cutané
- **Précautions** : éliminer les lésions précancéreuses ou cancéreuses, CI : ATCD de cancer cutané, femme enceinte, cataracte, noter les doses cumulées, protection des OGE masculins

Traitements généraux

- **Méthotrexate Novatrex®** :
  - Dose hebdomadaire, surveillance clinico-biologique stricte, noter les dose cumulatives
  - CI multiples : anomalies de l'hémogramme, BH perturbé, insuffisance rénale, infections évolutives, ATCD néoplasiques
  - Constamment actif dans les psoriasis sévères

- **Ciclosporine Néoral®** :
  - Efficacité rapide
  - Effets secondaires : néphrotoxicité+++, et lymphome et carcinome à long terme

- **Acitrétine Soriatane®** :
  - Résultats plus inconstants et lents que le MTX ou la ciclo
  - Effets secondaires : chéilite, sécheresse cutanée et muqueuse, prurit, myalgies
  - Risque tératogène +++ : contraception avant le traitement et deux ans après l'arrêt, test de grossesse avant de débuter
  - CI : allaitement, anomalies du BH et bilan lipidique

- **Biothérapies** :
  - Traitement d'exception, prescription hospitalière
  - Anti-TNFalpha : Enbrel®, Remicade®
  - Anticorps monclonal dirigé contre les LT activés : éfalizumab Raptiva*

- Ne pas oublier une éventuelle prise en charge psychologique

Indications

- Selon retentissement du psoriasis sur la qualité de vie, sa gravite, son étendue : évalué par le PASI (psriasis area severity index)
- **Formes limitées** : ttt local, au début corticoïdes + vitmaine D, puis au bout d'un mois un des 2 produits seuls
- **Formes plus étendues** : photothérapie, le plus souvent UVB, parfois PUVAthérapie ou réPUVAthérapie (acitrétine avant irradiation)
- **Formes graves** : après échec de la photothérapie, choix d'un traitement systémique en fonction des CI.
  - MTX souvent premier choix, surtout si arthropathie
  - Ciclosporine : dans les érythrodermies
  - Acitrétine : traitement de fond, kérotodermies palmoplantaires
  - Biothérapies : psoriasis dans l'impasse thérapeutique ou quand CI

125 - SCLÉROSE EN PLAQUE

Epidémiologie

- 5000 patients atteints en France
- Prévalence plus élevée dans le nord
- Première cause de handicap neurologique non traumatique du sujet jeune
- Prédominance féminine
- Âge moyen de début : 30 ans
- Le risque de développer une SEP dépend de la prévalence de la région où on a passé son enfance (15 premières années)

Physiopathologie

- Maladie auto-immune dirigée contre la myéline du SNC (produite par les oligodendrocytes)
- Elle est déclenchée :
  - Par des facteurs étrangers (virus)
  - Sur un terrain génétiquement prédisposé (certains haplotypes HLA)
- Plaques de démyélinisation réparties au sein de toutes les zones myélinisées du SNC (dissémination spatiale) : destruction de la myéline + œdème + infiltrat de cellules mononucléées
- Les plaques peuvent régresser avec remyéliniation ou évoluer vers la sclérose

Critères diagnostiques de Mc Donald

Nombre de poussées	Nombre de régions touchées	Compléments nécessaires pour le diagnostic
≥ 2	≥ 2	• Aucun (éliminer les diagnostics différentiels)
≥ 2	1	• Dissémination dans l'espace démontrée par l'IRM ou • Anomalie du LCR + ≥ 2 lésions en IRM
1	≥2	• Dissémination dans le temps démontrée par l'IRM
1	1	• Dissémination dans l'espace par l'IRM ou • Anomalie du LCR + ≥ 2 lésions en IRM + dissémination dans le temps en IRM

Signes cliniques

1. Phase initiale

- Poussées habituellement monosymptomatiques, durée de l'ordre de 2 à 4 semaines
- Les premières poussées ne laissent pas de séquelles

Troubles sensitifs : 1ères manifestations ++++

- Souvent subjectifs : fourmillements, sensations d'hypoesthésie, de striction
- Localisation soit bien systématisée (atteinte médullaire par ex) soit suspendue ou en tâche
- *Signes objectifs absents ou discrets* (troubles de la discrimination tactile, de la graphesthésie, de la pallesthésie, du sens de position du gros orteil)
- Ataxie (à la marche, lors de la réalisation de gestes) fréquente
- Signe de Lhermitte : décharges dans le rachis ou les membres à l'antéflexion de la tête = lésion médullaire cervicale

NORB

- Révèle la maladie dans 1/3 des cas
- BAV brutale (en qq heures ou qq jours) et unilatérale
- *Douleur périorbitaire à la mobilisation des globes oculaires*
- Phénomène de Marcus Gunn
- Dyschromatopsie d'axe rouge-vert
- Scotome caeco-central
- FO normal au début (œdème papillaire ds 10% des cas)

Signes moteurs

- Atteinte de la voie pyramidale
- Intensité : gêne à type de lourdeur des membres inférieurs, fatigabilité à l'effort, paralysie plus rare
- *A l'examen* :
  - *Sd pyramidal : marche spastique avec fauchage*, hyperréflectivité ostéo-tendineuse, signe de Babinski, Rossomolimo et Hoffmann, abolition des réflexes cutanéo-abdominaux
  - Syndrome déficitaire (monoparésie, plus rarement hémiparésie)

Autres

- **Atteinte des nerfs crâniens** :
  - *Diplopie par atteinte du VI (la plus fréquente)* : limitation de l'abduction
  - Ophtalmoplégie internucléaire : limitation de l'adduction + nystagmus sur l'autre œil avec respect de la convergence. Atteinte de la bandelette longitudinale postérieure
  - PFP par atteinte du VII
  - Névralgie du trijumeau par atteinte du V
- **Atteinte cérébelleuse** : marche ébrieuse et difficultés dans la coordination des mouvements
- **Autres** : sd vestibulaire, troubles sphinctériens

Signes cliniques

2. Phase d'état

- Coexistence de diverses atteintes séquellaires (motrices, sensitives, cérébelleuse, des nerfs crâniens, spinctériennes)
  - Après plusieurs poussées (2 à 4) dans différents territoires = dissémination spatiale
  - Après plusieurs années d'évolution (2 à 10 ans) = dissémination temporelle
- Ces atteintes aboutissent à des INCAPACITÉS puis à divers HANDICAPS

- **Troubles de la marche** :
  - Répercussions sur la marche et l'équilibre conduisant à une limitation du périmètre de marche
  - Au bout d'une 10aine d'années : utilisation d'un appui *(canne) puis un fauteuil roulant (après 30 ans)*
  - NB : *Chacune des atteintes déficitaires peut évoluer pour son propre compte*
- **Troubles urinaires** : après 5 à 10 ans d'évolution > 50% des malades ont des troubles sphinctériens urinaires (urgences mictionnelles, pollakiurie, incontinence ou dysurie)
- **Troubles sexuels** (impuissance, insensibilité vaginale) sont fréquents
- **Troubles cognitifs et psychiatriques** : trouble de la mémoire, du raisonnement, de l'attention ainsi que troubles thymiques (dépression +++)
- **Asthénie** : tous les patients se plaignent d'une asthénie (dès un stade précoce avec retentissement important sur la vie quotidienne)
- **Douleurs chroniques** : dues à des déséquilibres musculo-squelettiques ou à une atteinte cordonnale postérieure
- **Autres** : aphasie, surdité, syndrome extra-pyramidal

Evolution

3 types d'évolutions possibles :

- <u>Forme rémittente</u> : évolution par poussées (80%)
- <u>Forme secondairement progressive</u> : après 10 ans d'évolution, 50% des patients présentent cette forme
- <u>Forme primitivement progressive</u> (surtout si début > 40 ans) : 15% des malades, expression clinique médullaire +++

Facteurs pronostiques

Bon pronostic	Mauvais pronostic
· Âge de début jeune · Mode rémittent · Long délai entre les 2 premières poussées · *NORB inaugurale*	· Début > 40 ans · Type primitivement progressif · Atteinte motrice initiale

Examens complémentaires

IRM cérébrale et médullaire

- T1, T2, FLAIR (+++) et injection de gadolinium
- Plaques de démyélinistaion = lésions en hypersignal T2 et FLAIR ovoïdes et perpendiculaires à l'axe des ventricules
- Siège : substance blanche périventriculaire, fosse postérieure (en situation sous-corticale), médullaire → dissémination spatiale
- Peuvent être en hyposignal sur les coupes pondérées T1
- Certaines de ces lésions peuvent prendre le contraste après injections de gadolinium : témoin d'une inflammation et donc du caractère récent → dissémination temporelle

Analyse du LCR

- Met en évidence la caractère inflammatoire de la maladie
  - Protéinorrachie élevée mais toujours < 1g/L
  - Cytorachie < 20 éléments/mm^3
  - Augmentation du taux des gammaglobulines (alors que taux sérique normal) avec à l'électrophorèse des protéines du LCR une distribution oligo-clonale des IgG (au moins 2 bandes) = témoin d'une synthèse intra-thécale d'IgG

Potentiels évoqués visuels

- Les PEV apportent un argument supplémentaire à la disséminationn spatiale des lésions
- Augmentation du temps de latence (potentiel P100)

Bilan biologique

- Absence de Sd inflammatoire

Diagnostic différentiel

- **Atteintes neurologiques localisées du SNC :**
  - Processus expansif
  - Malformation vasculaire, Arnold Chiari
- **Atteintes neurologiques diffuses du SNC :**
  - Maladies inflammatoires systémiques : sarcoïdose, Behçet, LES, Gougerot-Sjogrën, artérites cérébrales,
  - Infections à tropisme neurologique (HTLV1)
  - Maladies cérébro-vasculaire à épisodes succesifs

Diagnostic positif

Le diagnostic de SEP repose sur un faisceau d'arguments :

1. Les signes cliniques
2. La dissémination spatiale et temporelle (examens complémentaires +++)
3. L'absence d'autres anomalies

Traitement

Prise en charge multidisciplinaire (neurologue, MT, kiné, psy) + association de malades

Traitement symptomatique

- **Rééducation fonctionnelle** : permet de préserver l'indépendance à la marche, les activités quotidiennes et de prévenir certaines complications (spasticité, troubles sphinctériens)
- **Spasticité** :
  - Antispastiques (baclofène, dantrolène)
  - Injection de toxine botulique
  - Parfois, pompe intra-rachidienne de baclofène ou neurochirurgie
- **Troubles sphinctériens** : bilan urodynamique et échographique
  - Hyperactivité vésicale : anticholinergiques (oyxybutinine Ditropan®)
  - Dysurie : α bloquants (alfuzosine Xatral®)
  - Résidu post-mictionnel : autosondages intermitents quotidiens
  - Infections urinaires : dépistage et traitement précoce (risque de pyélonéphrite) : diurèse régulière + acidification des urines
- **Troubles sexuels** : sildénafil Viagra® + suivi sexologique
- **Douleurs** : antalgiques classiques, tricycliques ou antiépileptiques
- **Asthénie** : médicaments antiasthéniques peu efficaces
  - Psychothérapie de soutien
  - Reclassement professionnel si besoin
  - Eviter le surmenage, le stress, les efforts physiques importants
- **EDUCATION et règles hygiéno-diététiques** :
  - Eviter la chaleur (piscine chauffée, séjour en pays chaud) à cause du phénomène d'Uhtoff
  - Conseiller les bains froids
  - La grossesse est autorisée (pas de de risque de pousée)
- *Prise en charge à 100%, ALD 30*

Traitement des poussées

Association : repos + corticoïdes + recherche d'une infection urinaire + lutte contre la fièvre

- Repos : arrêt de travail
- Corticoïdes : accélèrent le récupération de la poussée (durée et sévérité) mais pas de bénéfice à long terme sur le handicap ou sur la survenue d'une nouvelle poussée
  - Bolus de methylprednisolone Solu-Médrol® à forte dose en IV : 1g/j pendant 3 à 5 jours
  - Surveillance : kaliémie (ECG), glycémie et TA

NB : pas de corticoïdes au long cours dans une SEP

Traitement de fond

- But = réduire la fréquence des poussées et ralentir la progression du handicap
- 2 classes médicamenteuses immunomodulatrices :
  - Interféron β : Bêtaféron® injection SC
  - Acétate de glatiramer : Copaxone®

  Nb : bonne tolérance pour les 2 classes. Sd pseudo-grippal les premières semaines
- Immunosuppresseurs : mitoxantrone en cas d'échappement aux immounomodulateurs. Toxicité cardiaque de cette anthracycline +++

124- SARCOÏDOSE

Définition et épidémiologie

- *Granulomatose systémique de cause inconnue*
- *Lésion caractéristique : granulome épithélioïde et giganto-cellulaire sans nécrose caséeuse*
- Tous les organes peuvent être atteints (atteinte médiastino-pulmonaire 90 % +++)
- *Incidence : 5000 nouveaux cas/an*
- Pic entre 20 et 40 ans et au moment de la ménopause chez la femme
- Sex Ratio = 1

Physiopathologie

Maladie multifactorielle :

- **Facteurs environnementaux** *(gradient nord-sud) et facteurs génétiques (formes familiales, susceptibilité ethnique : plus fréquent chez les sujets noirs et venant des Caraïbes)*
- **Réaction immunitaire cellulaire** spécifique avec mise en jeu de LT CD4 qui produisent des cytokines, et de cellules présentatrices d'antigènes (monocyte/macrophage) => formation du granulome sarcoïdien (reste actif un moment puis évolue vers une cicatrice fibreuse) => production d'ECA => hypercalcémie

Circonstances diagnostiques

- *Découverte fortuite sur une radio du thorax systématique : présence d'adénopathies médiastinales*
- Symptômes respiratoires traînants (toux sèche, dyspnée d'effort)
- Localisation extra-thoracique (érythème noueux, hypercalcémie)
- *Signes généraux : AEG, fièvre*

Atteinte médiastino-pulmonaire (85-90%)

1 - Signes cliniques

· Souvent asymptomatique · Signes fonctionnels : toux sèche, dyspnée d'effort · Auscultation : normale souvent, râles crépitants quand atteinte parenchymateuse sévère	· Hippocratisme digital (rare) · Signes évoquant une complication : douleur thoracique (atteinte pleurale, cardiaque), hémoptysie (greffe aspergillaire

2 - Signes radiologiques

· **Radiographie du thorax** : - stade 0 : radio normale (formes extra-thoraciques) - *stade I : ADP hilaires et médiastinales isolées* - stade II : ADP hilaires et médiastinales + atteinte parenchymateuse pulmonaire - stade III : atteinte parenchymateuse pulmonaire isolée - stade IV : fibrose pulmonaire qq soient les autres anomalies associées NB : ➢ ADP = bilatérales, symétriques, homogènes, non compressives ➢ Parenchyme = aspect réticulo-nodulaire (lobes supérieur et moyen +++) ➢ Fibrose : *opacités rétractiles (ascension des hiles, rayon de miel, coupoles en forme de tente)* ➢ *Lésions cavitaires : risque d'aspergillose* ➢ Passage évolutif d'un stade vers un autre	· **TDM du thorax** en coupes fines millimétriques - Ne modifie pas la classification en stade qui repose sur la radio standard +++ - Micronodules, le long des axes péribroncho-vasculaires et des scissures, moitié supérieure du poumon - Détection précoce des signes de fibrose (sommets +++) : bronchectasies par traction, distorsion scissurale, rayon de miel - *Complications : greffe aspergillaire (image en grelot)*

3 - Épreuves fonctionnelles respiratoires

- Normales ou peu altérées dans les types I ou atteintes parenchymateuses minimes
- Diminution de la DLCO
- Syndrome restrictif ou mixte
- *Trouble ventilatoire obstructif dans les stades IV avec distorsion bronchique*
- GDS longtemps normaux au repos

4 - Endoscopie bronchique

- Examen macroscopique : souvent normal, parfois muqueuse en « fond d'œil », rarement granulations blanchâtres évocatrices
- Examen microscopique : prélèvements avec examen anatomopathologique et cytologique

Le DIAGNOSTIC de sarcoïdose est HISTOLOGIQUE
- biopsies bronchiques étagées (Se 50%)
- biopsies transbronchiques (Se 65%) (risque hémorragique ou de pneumothorax)
- *ponction-aspiration ganglionnaire transbronchique (Se 70%), si ADP accessible (et cytologiste expérimenté)*
- LBA : alvéolite lymphocytaire CD4+, avec ratio CD4/CD8 > 2

Le LBA a une valeur d'orientation diagnostique, la preuve de la maladie repose sur la MISE EN EVIDENCE DU GRANULOME sur les biopsies

5- Formes cliniques de l'atteinte médiastino-pulmonaire

- Sarcoïdose avec TVO : stade IV avec atteinte des troncs proximaux
- Formes cavitaires suite à une fibrose pulmonaire
- Formes pseudo-nodulaires et alvéolaires : rares
- Formes pleurales
- HTAP : *liée à la granulomatose des petits vaisseaux, ou secondaire à une atteinte de type IV*

Atteintes extra-respiratoires

- **Atteinte cutanée** (25%) :
  - Aspécifique (biopsie inutile) : érythème noueux
  - Spécifique (granulome à l'histologie) : sarcoïdes (maculo-papules ou plaques infiltrées rouge violacées, indolore, non prurigineuses, de siège variable, mais visage +++)
- **Atteinte oculaire** (20 à 40%) :
  - Uvéite antérieure aiguë
  - Uvéite postérieure (recherche systématique car parfois latente) +/- névrite optique
  - Syndrome sec
  - Conjonctivite
- **Atteinte ganglionnaire périphérique** (30%) :
  - ADP fermes, indolores, non inflammatoires, de tailles modérées
  - Concerne toutes les aires ganglionnaires
- **Splénomégalie**
- **Atteinte hépatique** :
  - Granulomes sans symptômes dans 60 à 80%
  - Hépatomégalie/ cholestase intra-hépatique dans 20 à 30%
  - Cholestase extra-hépatique en cas de compression par une ADP
- **Atteinte ORL** :
  - Parotidomégalie
  - Syndrome sec
  - Atteinte nasale : destruction du cartilage, des os du nez, des sinus (obstruction nasale, croûtes endonasales)
- **Atteinte cardiaque** :
  - Peu fréquent mais grave, granulomes chez 30% des patients mais symptomatique dans 5% des cas
  - Atteinte des voies de conduction => BAV complet, extrasystoles et TV, insuffisance ventriculaire gauche. RISQUE DE MORT SUBITE
  - ECG SYSTÉMATIQUE, holterECG, échographie cardiaque (hyperéchogénécité), scinti au MIBI, IRM en cours d 'évaluation
- **Atteinte neurologique** (5 à 10%) :
  - Atteinte périphérique : paires crâniennes+++ (PFP+++, II, VIII, IX...), neuropathie périphérique : mononévrite, polyradiculonévrite
  - Atteinte centrale : méningite lymphocytaire aseptique avec hyperprotéinorachie (l'atteinte prédomine à la base du crâne => association à l'atteinte des nerfs crâniens), HTIC, crise comitiale, signes pyramidaux, hydrocéphalie, troubles psychiatriques
  - Examen clé : IRM cérébrale

- **Atteinte articulaire** :
  - Arthralgies +++ : grosses articulations et cheville
  - Polyarthrite aiguë des genoux et des chevilles avec ténosynovite
- **Atteinte osseuse** (rare) :
  - Ostéite chronique des extrémités (3 à 5%)
  - Rx : géodes, aspect en grillage, sans réactions périostée ni sclérose
  - IRM et scinti pour compléter les investigations
- **Atteinte musculaire** :
  - Myosite spécifique dans 50% des cas à l'histologie mais 1% de traduction clinique
  - Myopathie chronique atrophique
- **Atteinte rénale** :
  - Néphropathie calcique (lithiase, néphrocalcinose)
  - Néphropathie interstitielle
- **Atteinte métabolique et endocrinienne** :
  - Hypercalciurie aboutissant à une hypercalcémie
  - Infiltration hypothalamo-hypophysaire : diabète insipide central, hyperprolactinémie...
  - Hypothyroïdie périphérique (atteinte AI associée)
- **Autres** : atteintes digestive et génito-urinaire

Trois syndromes à connaître

- **Sd de Löfgren** : Fièvre + IDR anergique + Ganglions médiastinaux + Erythème noueux + Arthralgies (FIGEA), avec élévation de la VS. Seul cas où l'histologie n'est pas nécessaire. Forme bénigne (90% de guérison)
- **Sd de Heerfordt** : uvéite + parotidite bilatérale + PFP + Fièvre
- **Sd de Mikulicz** : hypertrophie des glandes salivaires (parotidomégalie) et lacrymales +/- uvéite

Manifestations biologiques

· Lymphopénie (prédominant sur les T CD4) · VS et CRP normales (sauf sd de Löfgren) · Hypergammaglobulinémie polyclonale	· Élévation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine · IDR : négative dans 60% = anergie tuberculinique · Signes d'atteinte spécifique : BH perturbé, trouble du bilan phosphocalcique

Diagnostic positif

- Le diagnostic est HISTOLOGIQUE
- Sauf Sd de Löfgren ou stade I asymtomatique : pas d'histologie nécessaire
- Sinon : biopsie avec examen anapath
  - ✓ d'abord sites d'accès aisé (peau, ADP périphérique)
  - ✓ puis BGSA
  - ✓ puis biopsies bronchiques étagées (avec LBA et recherche de BAAR pour éliminer les autres dg)
  - ✓ et en dernier recours, ponction transbronchique, médiastinoscopie, PBH, PBR

Bilan systématique

· Examen clinique exhaustif · Examens complémentaires systématiques : recherche de localisations fréquentes et sévères - Biologie : NFS-plq, VS, CRP, EPPs, iono sg, bilan rénal (créat, urée), calcémie, calciurie des 24 heures, ECA, bilan hépatique - IDR à la tuberculine - Radio du thorax F+P - Scanner thoracique en coupes fines millimétriques	-EFR : volumes pulmonaires, débits expiratoires, DLCO, GDS - ECG - Examen ophtalmo • En fonction des points d'appel clinique : écho abdo, examen neuro +/- TDM ou IRM, scinti au gallium (rarement indiquée)

Diagnostics différentiels

- Pneumopathies interstitielles : pneumoconioses, PNP interstitielle diffuse idiopathique
- Autres granulomatoses : infectieuses (tuberculose, brucellose, lèpre, nocardiose...), maladies inflammatoires (colites AI, Wegener...), lymphomes, métastases de carcinomes, déficits immunitaires communs variables, cirrhose biliaire primitive

Évolution

- Guérison spontanée dans 80% des cas (surtout stade I et Löfgren, et les formes récentes, évoluant depuis moins de 2 ans)
- Dans les formes chroniques (plus de 2 ans) :
  - Régression spontanée moins probable
  - Complications :
    - ✓ respiratoires (insuffisance respiratoire, fibrose pulmonaire avec IRC restrictive, DDB, greffe aspergillaire)
    - ✓ extra respiratoires (atteintes cardiaque, neuro, oculaire... qui engagent le pronostic vital ou fonctionnel)

Traitement

- Inutile le plus souvent
- *Indications :*
  - Atteinte respiratoire dyspnéisante et/ou évolutive, forme obstructive
  - Atteinte extra respiratoire grave : BAV, localisation neuro, oculaire, rénale, hypercalcémie menaçante, AEG importante
- corticothérapie orale : prednisone (cortancyl®) 0,5 à 1 mg pendant 3 mois puis décroissance progressive sur 18 à 24 mois, + mesures adjuvantes (SAUF supplémentation vitamino-calcique). Si échec : immunosuppresseurs

126 - IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

Généralités	
· Présence d'une Ig monoclonale = anomalie fréquente · Appelée également gammapathie monoclonale · Ig complète = 2 chaînes lourdes + 2 chaînes légères d'un seul type (identiques 2 à 2) · Ig incomplète = anormale - chaînes légères isolées d'un seul type +++ - chaînes lourdes isolées d'un seul type (rare)	· Toutes les Ig monoclonales ne sont pas malignes +++ · Les complications des Ig monoclonales peuvent parfois être plus graves que le Sd prolifératif. Exemples : - Propriétés physico-chimiques : cryoglobuline - Activité auto-anticorps

Situations devant faire rechercher une Ig monoclonale	
Signes d'une pathologie sous-jacente	*Complications liées à la présence d'une Ig monoclonale*
· <u>Suspicion de myélome</u> : - Sd osseux : douleurs osseuses, fractures - Sd tumoral : AEG, ADP, HMG, splénomégalie - Hypercalcémie · <u>Anémie</u> (hémodilution ou insuffisance médullaire) · <u>Frottis sanguin</u> : hématies en rouleaux · <u>Leucopénie</u> · Tableau d'infection sur <u>hypogammaglobulinémie</u> · <u>VS élevée</u> en absence de sd inflammatoire · Bilan d'une <u>asthénie</u> · Bilan d'un <u>syndrome inflammatoire</u> · Bilan d'une <u>hémopathie maligne</u> : myélome, LLC, Waldenström, et lymphomes	· <u>Sd d'hyperviscosité</u> (Ig > 30 g/L) : - Troubles neurosensoriels (céphalées, vertiges, troubles visuels, somnolence) - Anomalies du FO : dilatation veineuse avec exsudats - Troubles hémorragiques : allongement du TS et TT - Hypervolémie et anémie (hémodilution) · <u>Complications rénales</u> (chaînes légères libres en excès) : protéinurie voire Sd néphrotique ; IRC · <u>Cryoglobulinémie monoclonale</u> : Sd de Raynaud, nécrose cutanée, purpura vasculaire, livédo réticulaire, arthralgies · <u>Activité auto-anticorps</u> : anti MAG (neuropathie), anti GR (maladie des agglutinines froides), anti facteurs coagulation

Diagnostic biologique d'une Ig monoclonale

· **EPP : électrophorèse des protides plasmatiques** - Pic étroit (γ globulines +++ voire β globulines) - L'abondance du pic permet d'estimer la masse du clone - Retentissement sur les cellules B normales : hypo γ globulinémie - *Un électrophorégraamme normal n'éilimine pas une Ig monoclonale* - Les chaînes légères isolées ne donnent pas de pic · **EPU : électrophorèse des protides urinaires** - Sur un recueil d'urines de 24H - Les chaînes libres sont éliminées dans les urines - Un pic urinaire étroit constitue un marqueur d'Ig monoclonale incomplète (le terme de protéinurie de Bence Jones ne doit plus être utilisé) NB : une chaîne libre urinaire est indétectable à la BU	· **Dosage sérique des IgG, IgM et IgA** · **Détermination du taux sérique des chaînes libres κ et λ et du rapport κ/λ** : utile pour l'amylose AL · **Typage biologique des Ig monoclonales** : réactions Ag-Ac précisant la nature de l'Ig monoclonale : - Immuno-électrophorèse : REFERENCE mais longue (48H) et faible sensibilité - Immunofixation : remplace aujourd'hui l'immuno-électrophorèse. Très sensible (détecte des micropics), rapide et facile d'interprétation - Immuno-empreinte : voisine de l'immunofixation (moins utilisée)

Stratégie diagnostique après avoir identifié une Ig monoclonale

Ig monoclonale de type IgG ou IgA - chaîne légère libre	Ig monoclonale de type IgM
· **Recherche d'un myélome +++** : - Myélogramme (voire BOM) : plasmocytose médullaire > 10% et plasmocytes dystrophiques - Hémogramme : anémie - Hypercalcémie - Fonction rénale - Radiographie du squelette axial voire IRM - Facteurs pronostiques : β2-microglobuline, LDH - En absence de critères de monoclonalité ou de myélogramme ambigu : étude du réarrangement des jonctions VDJ	· **Evoquer une macroglobulinémie de Waldenström +++** : - ADP périphérique et hépato-splénomégalie - Hyperlymphocytose sanguine modérée fréquente -Myélogramme et biopsies ganglionnaires : infiltrat polymorphe lympho-plasmocytaire typique - Bilan d'extension (ADP profondes) : RxT, échographie abdominale, scanner thoracique et abdominal voire PET scan

CAT devant un micropic

· MGUS (gammapathies monoclonales de signification indéterminée)
- Les méthodes biologiques aujourd'hui très sensibles, détectent des Ig monoclonale de faible abondance et souvent multiples
- On ne classe ces gammapathies comme bénignes (MGUS) qu'après exploration +++
- Plus le taux de l'Ig monoclonale est élevé plus le risque d'évolution vers une hémopathie maligne ou une amylose est grand

· Dans certaines situations la présence de micropics est classique et attendue (hyperstimulation des LB ou baisse de leur contrôle par les LT) :
- Micropics au sein d'une hypergammaglobulinémie polyclonale associée à une inflammation chronique → disparaissent avec le traitement de la cause
- Déficit immunitaire de l'immunité cellulaire : VIH, IS, greffe, immunosénescence

Les situations d'urgence

- Hypercalcémie maligne :
  - Hydratation abdondante et alcaline (le Na est calciurique)
  - Biphosphonates IV
  - Corticoïdes
  - EER *en cas de signes d'extrême gravité*
- Sd d'hyperviscosité avec troubles hémorragiques ou signes neurosensoriels : plamsaphérèses en urgence (diminue le taux de l'Ig monoclonale et l'hypervolémie)

AMYLOSES

Définition

- *Les amyloses sont des maladies caractérisées par* le dépôt dans les espaces extracellulaires d'un matériel protéique appelé fibrille amyloïde ayant une configuration en feuillets β-plissés antiparallèles

Entités les plus fréquentes

- **Amylose AL** : dépôt d'une chaîne légère d'Ig (κ ou λ)
- **Amylose AA** : dépôt de la protéine SAA dans les inflammations chroniques
- **Amyloses héréditaires** : nombreuses formes mais la plus fréquente est l'amylose liée au dépôt de transthyrétine (*amylose portugaise*)
- **Amylose des dialysés** : dépôt de β2-microglobuline
- **Amylose du SNC** : démence (maladie d'Alzheimer), AVC (*angiopathie amyloïde*)
- **Amylose séniles** : dépôts de transthyrétine intra-cardiaque > 80 ans
- *Amylose endocrine : amylose du pancréas (diabète de type 2?)*

Manifestations cliniques

- **Atteinte rénale** : la plus fréquente.
  - Atteinte glomérulaire avec évolution constante vers l'IRC terminale.
  - Persistance d'une protéinurie importante malgré une IRC avancée
  - *Thrombose des veines rénales fréquente*

- **Atteinte cardiaque** : *manifestation la plus grave, principale cause de mortalité.*
  - *L'amylose siège essentiellement dans le myocarde (voies* de conduction++) ainsi que dans les coronaires
  - Pas de cardiomégalie
  - *ECG = microvolatge*
  - Echographie = aspect granité et brillant

Manifestations cliniques	
· **Atteinte respiratoire** : 3 types d'atteintes - Trachéobronchique - Parenchymateuse nodulaire isolée (opacité ronde unique nodulaire) - Parenchymateuse diffuse (infiltration septale) · **Atteinte du tube digestif** : presque 100% des malades (+++ BGSA et biopsie rectale). La macroglossie est typique de l'amylose · **Atteinte hépatique** : hépatomégalie ferme indolore avec tests hépatiques peu perturbés · **Atteinte splénique** : infraclinique le plus souvent	· **Atteinte du système nerveux** : - Sd du canal carpien - Atteinte du SNA (gastroparésie, diarrhée, constipation, impuissance, HTOS, troubles oculaires) · **Atteinte ostéo-articulaire** : polyarthrite chronique bilatérale et symétrique · **Amylose cutanée** : lésions hémorragiques surtout purpura, ecchymose. Aspect sclérodermiforme des doigts et du visage · **Atteinte oculaire** · **Atteinte des glandes endocrines** : infiltration thyroïdienne mais asymptomatique

Diagnostic
· Le diagnostic d'amylose est histologique · *La biopsie à visée diagnostique doit être la moins traumatisante possible et la moins risquée* : - BGSA en 1ère intention - *Graisse sous-cutanée abdominale* - *Biopsie rectale ou gastrique* · *La réaction au rouge congo est la plus spécifique*

CRYOGLOBULINÉMIES

Définitions
· Présence persistante dans le sérum d'Ig qui précipitent au froid et se solubilisent à nouveau lors du réchauffement · Les cryoglobulinémies font partie des vascularites systémiques (dépôts de complexes immuns touchant les vaisseaux de petit et moyen calibre) · Prédominance féminine (2 femmes pour 1 homme) · Début entre entre la 4ème et la 5ème décennie

Classification et étiologies	
· Cryoglobuline de type 1 = Ig monoclonale unique	· Toujours associée à une hémopathie lymphoïde maligne B
· Cyroglobuline de type 2 et 3 : mixtes = Ig polyclonales associées (type 2) ou non (type 3) à un ou plusieurs constituants monoclonaux	· Infections (VHC+++) · Hémopathie lymphoïde maligne B · Maladies auto-immunes · Essentielles = pas de pathologie sous jacente

Tableau clinique

Atteinte cutanée	
· *Manifestation la plus fréquente (surtout si infection par le VHC)* · Purpura vasculaire infiltré (+++ en hiver) · Trisymptôme de Gougerot : purpura + macules érythémateuses + nodules dermiques · Chaque poussée purpurique persiste 3 à 10 j · Facteurs déclenchants les poussées : orthostatisme, efforts prolongés, exposition au froid voire traumatisme	· Ulcères supramalléolaires · Urticaire au froid · Sd de Raynaud

Tableau clinique

Atteinte articulaire	Atteinte neurologique
· Arthralgies bilatérales et symétriques non déformantes et non migratrices touchant les grosses articulations (genoux, mains)	· Atteinte du SNP essentiellement : polyneuropathie distale (2/3 des cas) ou mononeuropathie multiple (1/3 des cas) · L'atteinte commence toujours par des troubles sensitifs asymétriques, le déficit moteur est inconstant
Atteinte rénale	**Autres manifestations plus rares**
· Fréquente dans les cryoglobulinémies mixtes de type II dont l'IgM κ est le composant monoclonal · Atteinte glomérulaire : protéinurie, hématurie voire syndrome néphrotique impur ou sd néphritique · Le plus souvent atteinte de type GMNP	· Hépatomégalie, splénomégalie (surtout liée au VHC) · Atteinte cardiaque : valvulopathie mitrale, vascularite coronarienne, péricardite · Atteinte pulmonaire : souvent symptomatique · Atteinte digestive : vascularite mésentérique

Tableau biologique

· Technique de recherche d'une cryoglobulinémie : - Le tube de prélèvement est maintenu 1H à 37°C avant centrifugation à 37°C - Le sérum est placé à 4°C et on recherche une précipitation - Si précipitation > 50 mg/dl = cryoglobuline - Typage immunochimique de la cryoglobuline par Western Blot · Anomalies spécifiques du complément : - Diminution des composants précoces (C1q, C2 et C4) et du CH50 - Avec C3 normal - Et augmentation des composants tardifs (C5 et C9) + du C1 inhibiteur	· Activité FR (IgM anti IgG) · Bilan hépatique perturbé : cytolyse, cholestase (surtout lié au VHC) · Perturbation des examens de routine : - Diminution de la VS - GR en rouleaux - Pseudo : hyper leucocytose, thrombocytose, et polyglobulie

291 - OD devant une ADENOPATHIE SUPERFICIELLE

ADENOPATHIE UNIQUE	POLYADENOPATHIES
1. **Infectieuse** : TB ganglionnaire, griffe du chat, syphilis primaire (préfet de l'aine), VIH, MNI 2. **Métastase cancer solide** 3. **Hémopathie maligne** : lymphome, LLC, LAL, Waldenstrom 4. **Maladie inflammatoire** : sarcoïdose, lupus, PR	1. **Infectieuses** : · Virales (VIH, PI-CMV, PI-EBV, rubéole) · Bacteriennes (syphilis II aire +++, brucellose) · Parasitaires (toxoplasmose) 2. **Maladies inflammatoires** : lupus, sarcoïdose, PR 3. **Hémopathies malignes** : LA, MH, LMNH 4. **Iatrogènes** : MEDICAMENTS = DRESS sd

Examens complémentaires

Biologie	CYTOPONCTION GANGLIONNAIRE
· **NFS** (hyperlymphocytose, sd mononucléosique) · **Frottis sanguin** (cellules lymphoïdes circulantes) · **Immunophénotypage** sanguin · **Sd inflammatoire** : VS, CRP et EPP · **Sérologies virales et parasitaires** (VIH 1 et 2 ; EBV = MNI test ; Toxoplasmose)	· Examen clé +++ · **Avantage** = au lit du malade ou en consultation +++ - Ponction (*sans aspiration*) étalée sur une lame = *frottis* ou adénogramme · **Inconvénients** = - Lecture par un cytologiste entraîné - Elément d'orientation = pas de diagnostic de certitude - Normale n'élimine pas le diagnostic
Imagerie	**Biopsie ganglionnaire**
· **RxT** : *indispensable si ADP sus-claviculaires et cervicales* (élargissement du médiastin) · **Echographie + Scanner thoraco-abdomino-pelvien** : ADP profondes · **Echographie des aires GG** : non indispensable · **TEP scan** : bilan d'extension	· C'est un acte CHIRURGICAL, au bloc-op sous anesthésie · Complication : LYMPHOCOELE +++ (creux inguinal)

295 - OD devant un AMAIGRISSEMENT

Causes organiques	
· **Cancer** · **Infections** : toutes les infections mais TB et VIH +++ · **Endoc** : hyperthyroïdie, diabète type 1, ISL · **Insuffisances d'organe** : cœur, poumon, rein, foie · **Maladies neurologiques sévères** = trouble de la motricité intestinale : démence, Parkinson, AVC multiples · **Malabsorption ou maldigestion** : maladie coeliaque, IPE, Crohn, résection grêle, pullulation, entéropathie exsudative	· **Maladies de système** · **Alcoolisme** · **STOMATOLOGIQUES** : +++ *sujet âgé (édentation, prothèses inadaptées et douloureuses, xérostomie)* · **MEDICAMENTS** : *sujet âgé = biguanides, digitaliques, AINS, IRS, diurétiques*
Causes psychogènes	
· Dépression	· Anorexie mentale

Examens complémentaires

Bilan nutritionnel	Bilan étiologique
· **Critères anthropométriques** : - P/T/IMC - ECT (épaisseur cutanée tricipitale), - PB et PMB (périmètre musculaire brachial PMB = PB - (ECTx3,14)) · **Paramètres biologiques** : - Albumine sérique - Pré-albumine - Transferrine - Créatinine et créatininurie	Devant une cause non évidente : · **Biologique** : NFS, VS, CRP, natrémie, kaliémie, calcémie, urée, créatinine, transaminases, PAL, glycémie, bilan lipidique, bandelette urinaire, TSH, sérologie VIH, dépistage d'une malabsorption (albuminémie, B12, graisses fécales, TP, test au D-xylose), LDH · **Examens morphologiques** : - Echographie abdominale - RxT F + P - EOGD (si âge > 50 ans)

297 - OD devant une ANÉMIE

AREGENERATIVE		
Microcytaire	**Macrocytaire**	**Normocytaire**
· *Carence martiale* · Inflammation · Thalassémie · Saturnisme · Certaines myélodysplasies (anémie sidéroblastique)	· Ethylisme chronique · Hypothyroïdie · Hépatopathie · Anémies mégaloblastiques (carence en B12/folates) · Sd myélodysplasiques · Aplasie médullaire, envahissement médullaire · Iatrogènes	· Insuff Rénale · Insuff Endoc : hypoT, ISL, IAH · Insuff Cardiaque évoluée · Erythroblastopénies, envahissement médullaire · Myélodysplasies
REGENERATIVE		
3 causes : anémie hémolytique, carences en cours de traitement (fer, folate, B12), hémorragie aigue		

Examens complémentaires

Anémies arégénératives
- Anémie microcytaire :
  - En 1er lieu : [férritinémie] ou [FS + CST] + VS, CRP, EPP
  - Ensuite : Electrophorèse de l'Hb, frottis (hématies ponctuées), plombémie et plomburie et myélogramme (sidéroblastes en couronne)
- Anémie macrocytaire : BHC, TSH, B12/folates sériques et érythrocytaires, MYÉLOGRAMME

Anémies régénératives = réticulocytes augmentés (> 100 000/mm3, VGM augmenté) → recherche d'une HÉMOLYSE +++ :
- *Haptoglobine (si normale : EPP pour éliminer un sd inflammatoire associé), bilirubine libre, LDH*
- *Hémoglobinémie, hémoglobinurie*
- *Etiologie = test de Coombs et frottis sanguin (schizocytes, faucilles), électrophorèse de l'Hb, dosage du G6PD (à distance)*

306 - OD devant une DOULEUR DES MEMBRES ET DES EXTRÉMITÉS

1. NEUROLOGIQUE :
   a. SNP :
   - Mononeuropathies (compressives = sd canalaire ou ischémiques = multinévrites)
   - Plexopathies (non systématisé à une racine)
   - Radiculopathies (discale, méningo-encéphalite, infection, post zona)
   - Polyneuropathies (distales)

   b. SNC : sd cordonal post, sd de compression médullaire, sd syringomyélique, lésions TC (sd alterne), sd thalamique, lésion NGC (Parkinson), lésion cortex pariétal
2. VASCULAIRE :
   a. **Artérielle** : ischémie aigue/chronique
   b. **Veineuse** : TVP, TVS, IVC
   c. **Microcirculation** : phénomème Raynaud, *érythermalgie, vascularites, gelures et angelures, artérite digitale*
3. OSTEO-ARTICULAIRE :
   a. *Os : tumeur, Paget, ostéopathies fragilisantes (fractures) = ostéoporose + ostéomalacie, ONA*
   b. **Articulation** : arthrose, arthrite (infectieuse, microcristalline, inflammatoire, paranéoplasique)
   c. ***Peri-articulaire*** *: tendinite, bursite, algodystrophie, fibromyalgie*
4. MUSCULAIRE :
   a. ***Myalgies de repos*** :
   - Aigues : infections (tous les virus, parasites) et médicaments (IEC, BB, rétinoïdes, fibrates, statines, alcool, lithium colchicine)
   - Chroniques : endocrinienne (hypothyroïdie), inflammatoire (polymyosite)

   b. ***Myalgies d'effort*** : *myopathies, glycogénoses*
5. CUTANÉE : érysipèle, érythème noueux, ulcère de jambe (artériel et ischémique = angiodermite nécrosante), embolies de cholestérol
6. PSYCHOGÈNE : dépression, hystérie, parananoïa, hypochondrie, pathomimie

311 - OD devant une EOSINOPHILIE

1. **ATOPIE** : asthme, rhinite allergique, dermatite atopique, urticaire
2. **PARASITOSES** = helminthiases
   - Autochtones : oxyurose, taeniasis, hydatidose, distomatose, toxocarose, trichinose
   - Tropicales : bilharziose, ascaridiose, filariose, ankylostomose, anguillulose, trichocéphalose, distomatoses

   NB : l'amibiase ne donne pas d'éosinophilie
3. **Médicaments** (ATB)
4. **Tumeurs, hémopathies malignes** (lymphomes, LA dont LAM4), cancer solide (poumons)
5. **Maladies de système** (Churg Strauss, dermatoses bulleuses)
6. **Sd d'hyperéosinophilie essentielle = Sd de Chusid** (souvent massive > 1500 et chronique, dg élimination)

NB : Hyperoésinophilie +
- Asthme sous AINS + polypose naso-sinusienne = Sd de Widal
- Toux, dyspnée, fébricule = sd de Löffler
- Asthme avec expectoration de moules bronchiques = ABPA [aspergillose broncho-pulmonaire allergique ou maladie de Hinson Pepys]
- Signes digestifs = parasitoses, Crohn, RCH, Whipple, hémopathie

Examens complémentaires	
· Sérologies parasitaires : phase précoce · Examen parasitologique des selles : phase d'état · Prick Tests · Sd inflammatoire	· Myélogramme · RxT, hypercalcémie · Echographie abdomino-pelvienne voire TDM thoraco-abdomino-pelvien · ECG

323 - OD devant des ŒDÈMES DES MEMBRES INFÉRIEURS

1. **Cardiaque** : IC Globale (qque soit la cause), RM, ICD isolée (CPC), épanchement péricardique compressif chronique, IT
2. **Hépatique** : cirrhose
3. **Rénale** : SN, IRC, GNRP
4. **Endocrines** : myxoedème, oedème prémenstruel, grossesse
5. **Hypoalbuminémie** : pertes digestives (cancer, colite ulcéreuse, maladie caeliaque), perte capillaire (sd chronique de fuite capillaire), MALNUTRITION
6. **Médicaments** : inhibiteurs calciques, oestrogènes, minéralocorticoïdes, minoxidil
7. **Œdème cyclique idiopathique** : spontanés, associés à la prise de diurétiques

Examens complémentaires

- RxT, ECG ± échographie cardiaque
- Urines : protéinurie, ECBU, iono urinaire
- Sang : protidémie, albuminémie, transaminases, Pal, GGT, bilirubine, TP
- Ponction exploratrice des épanchements (alb, LDH)

Traitement

- Repos au lit (effet natriurétique)
- Traitement de l'hyperhydrataion extracellulaire :
  - *Régime désodé à 2g de NaCl/j*
  - Diurétiques de l'anse (augmentation progressive des doses, 2 prises/j)

Rem : si OMI d'origine cirrhotique : ajout en plus de spironolactone 50-400 mg/j. L'administration d'albumine est inutile.

- Restriction hydrique si hyperhydratation intracellulaire associée = hyponatrémie

327 - OD devant un PHÉNOMÈNE DE RAYNAUD

Diagnostic positif

- **Rôle du froid** = élément déclenchant
- **Changement de couleur** ++++ : de l'extrémité des doigts vers la proximité, touche systématiquement les 2 faces (palmaires et dorsales), rarement paume de la main
  - Phase blanche ou syncopale = décoloration ischémique
  - Suivie d'une phase rouge érythémateuse due au réchauffement
  - Plus rarement phase bleue = signe de GRAVITE (asphyxique) entre les 2 phases précédentes ou isolée
- **Topographie** : extrémités distales des doigts de la main, nez, oreilles, langue, mamelons rares

Rem : atteinte bilaterale et symétrique (respect du pouce, pieds) dans la maladie de Raynaud

- **Durée** : < 1H après soustraction au froid

Etiologies

1. Connectivites : sclérodermie systémique CREST (95%), SGS (50%), lupus (30%), PR (20%)
2. Maladies professionnelles : le plus fréquent chez l'homme +++ (sd des vibrations, sd du marteau hypothénar)
3. Phénomène de Raynaud primaire ou maladie de Raynaud : femmes (80%), hommes (45%). Début entre 10 et 25 ans, peu sévère, souvent syncopal pur. Peut s'améliorer spontanément
4. Associations pathologiques : Sd du canal carpien, Sd de traversée thoraco-brachiale, HYPOTHYROIDIE +++, médicaments vasoconstricteurs (BB, ergot de seigle, *vasoconstricteurs nasaux*)

Interrogatoire

- PhR sévère = le plus souvent secondaire
- PhR unilatéral = facteur local (artériel, neurologique)
- Début à l'adolescence = maladie de Raynaud
- Association à d'autres acrsosyndromes bénins (acrocyanose, engelures) = maladie de Raynaud
- Exposition professionnelle aux engins vibrants (> 1000 heures)
- Exposition sportive (chocs répétés sur la main)
- Prise de médicaments vasoconstricteurs : béta-bloquants, ergot de seigle, vasoconstricteur nasal)
- PhR nocturne ou positionnelle = facteur neurologique

Examen clinique

- **Signes d'une sclérodermie** : cicatrices pulpaires rétractiles, calcifications, télangiectasies, sclérodactylie
- **Evaluation d'un éventuel facteur artériel** : signes d'ischémie chronique digitale, test d'Allen, hyperpulsatilité (anévrysme), asymétrie tensionnelle
- **Recherche d'un facteur neurologique** : test de Tinel et Phalen, manœuvre du chandelier, amyotrophie, déficit sensitivo-moteur

Examens complémentaires

Systématiquement devant un Raynaud :
- FAN (si positifs rechercher une spécificité anti centromère, anti-topo isomérase I (Scl 70) ou anti RNP)
- Capillaroscopie péri-unguéale : microangiopathie capillaire (MEGACAPILLAIRES et destruction du lit capillaire)

Selon anomalies cliniques :
- Echodoppler artériel
- EMG

330 - OD devant un PURPURA CHEZ L'ENFANT ET L'ADULTE

1. Purpura thrombopénique

(pycnotique = en tête d'épingle et non infiltré)

- Le plus fréquent = PTAI
- L'urgence = trouble de l'hémostase (CIVD, MAT)

ETIOLOGIES

1. Thrombopénies centrales : métastases, hémopathies malignes et carences vitaminiques (folates, B12)
2. Thrombopénies périphériques :
   - **Destruction périphérique ++++** : PTAI et médicaments
   - **Consommation** : CIVD et MAT
   - **Séquestration** : cirrhose (hypersplénisme)

Rem : Médicaments responsables de thrombopénie :
- Quinine +++, quinidinique
- Sulfamides (antibactériens et antidiabétiques) +++
- Valproate de Na
- Alpha méthyl dopa
- Oméprazole +
- Amiodarone +++
- HNF +++

Parfois les mêmes médicaments donnent des purpuras par thrombopénie ou par vascularite d'hypersensibilité

2. Purpura vasculaire

(infiltré, zones déclives)

- Les urgences = purpura fulminans, endocardite d'Osler, accès palustre grave, CIVD

ETIOLOGIES

1. Infectieuses :
   - Bactérienne (méningite, endocardite)
   - Virale (CMV, EBV, VIH et hépatites)
   - Parasitaires (paludisme)
2. Fragilité vasculaire (purpura de Bateman, dermite ocre) = purpura pétéchial peu ecchymotique NON infiltré
3. Vascularites cutanées ou angéites :
   - Vascularite systémique
   - Vascularite des connectivites
   - Hémopathie maligne
   - Enfant = purpura rhumatoïde jusqu'à preuve du contraire ++++
   - Cryoglobulinémies
   - Hypersensibilité médicamenteuse
4. Thrombotique ou embolique (CIVD, TIH, SAPL, déficit Prot C et S, sd myéloprolifératifs, emboles de cholestérol, emboles de graisse)

3. Purpura mixte : thrombopénique + vasculaire (CIVD)

Examens complémentaires

Thrombopénie	Purpura vasculaire
· **Eliminer une fausse thrombopénie** sur EDTA (frottis, prélèvement sur tube citraté) · **Myélogramme** (distingue une thrombopénie périphérique/centrale) · Autres examens : non indispensables, ne remplacent pas le myélogramme - Durée de vie des plaquettes isotopique - TPO - VPM (volume plaquettaire moyen) · **Recherche d'Ac anti plaquette** : test direct (à la surface des plaquettes) et test indirect (dans le sérum) · **Frottis sanguin** : schizocytes (MAT), cellules malignes (LA) · **Hémostase : TP, TCA, Fg** (CIVD) · BHC, EPP (bloc β-γ) et sérologies virales ± échographie abdominale (splénomégalie) · Sérologie VIH SYSTEMATIQUE devant une thrombopénie	· Hémocultures · Sérologies et prélèvements bactériologiques selon points d'appels · Créatininémie, protéinurie des 24H et analyse du sédiment urinaire · Sérologies virales : CMV, EBV, VIH, VHB, VHC · FAN, Ac anti Ro SSA, FR, complément total et sous fractions C3 et C4, ANCA, recherche de cryoglobulinémie, EPP et EPU · Biopsie cutanée

PTAI : PURPURA THROMBOPÉNIQUE AUTO-IMMUN

Physiopathologie

· Présence dans le sérum d'une Ig (IgG +++) qui en se fixant sur les plaquettes entraîne leur destruction par le système des phagocytes mononuclées dans la rate

· En pratique, la mise en évidence de ces Ac par le test de Coombs plaquettaire n'est pas utile

Epidémiologie

· Pic de fréquence chez l'enfant < 10 ans et chez la femme jeune

· 2 grandes variétés de PTAI :
  - Purpura aigu : chez l'enfant surtout, survient 10 à 20 jours après une infection virale et guérit spontanément en 1 à 2 mois
  - Purpura chronique (au delà de 6 mois) : plus fréquent chez l'adulte et ne guérit qu'avec des thérapeutiques spécifiques

Diagnostic

· Le PTAI est un diagnostic d'élimination :
  - Thrombopénie isolée sans anomalie des autres lignées
  - Examen clinique normal = pas de splénomégalie
  - Absence d'anomalie de l'hémostase (CIVD, MAT)
  - Myélogramme normal (moelle normale, riche en mégacaryocytes)
  - Absence de signes d'hypersplénisme et d'hépatopathie chronique

Traitement

· Corticothérapie : 1 mg/kg/j

· Dans les PTAI graves (thrombopénie < 20 000/mm^3 et sd hémorragique cutanéo-muqueux important) :
  - Bolus de méthylprédnisolone sur 3 j puis corticothérapie PO
  - Ig intraveineuses

· Formes chroniques (70% des adultes) : splénectomie

NB : transfusion de plaquettes inutile (destruction immédiate)

Maladies associées au PTAI

· INFECTIONS VIRALES ++++
  - Rhinopharyngites, varicelle, gastro-entérite, oreillons, rougeole, rubéole, mononucléose infectieuse, CMV
  - VIH
  - Hépatites virales

· Autres infections : scarlatine, coqueluche, infections bactériennes sévères

· Connectivites : LUPUS +++, Sjögren, SAPL

· Thyroïde : maladie de Basedow et Hashimoto

· Hémopathies : LLC, myélome, lymphome, Biermer, AHAI et éryhtroblastopénie

· Autres : cryoglobulinémie, sarcoïdose, cancer, polyradiculonévrite

332 - OD devant une SPLÉNOMÉGALIE

Etiologies infectieuses	Maladies de système
· *Bactériennes : septicémie à pyogènes, endocardite d'Osler,* abcès, syphilis secondaire, fièvre typhoïde, brucellose, ricktettsiose, TB hématopoïétique · Virales : MNI, hépatite virale, VIH, CMV et rubéole · Parasitaires : PALUDISME +++, leishmaniose, bilharziose, kyste hydatique splénique, toxoplasmose, larva migrans, distomatose	· LED · PR (Sd de Felty : PR + splénomégalie + neutropénie) **Hypertension portale** · Blocs intra-hépatiques : cirrhoses, granulomatoses (sarcoïdose) · Blocs sus-hépatiques : insuff cardiaque droite, Budd Chiari · Blocs infra-hépatiques : thromboses porte et splénique
Tumeurs	**Maladies de surcharge**
· METASTASES de cancers solides · Tumeurs bénignes : kyste épidermoïde, lymphangiome, hémangiome · Tumeurs malignes primitives **Hémopathies** · HEMOLYSES chroniques ++++ · Hémopathies malignes : splénomégalie myéloïdes des sd myéloprolifératifs, infiltration tumorale	· Amylose · Hémochromatose · Gaucher (accumulation de glucosylcéramide) · Maladie de Niemann Pick (accumulation de sphingomyéline) · Histiocytose X

Examens complémentaires	
· NFS, frottis, réticulocytes et BHC · EPP (bloc béta-gamma, hypogammaglobuinémie ou pic monoclonal) · Echographie abdominale	· Si fièvre : hémocultures et frottis goutte épaisse · Scanner abdominal en 2ème intention · Myélogramme avec myéloculture + immunophénotypage voire BOM en 3ème intention · PBH voire splénectomie en dernier recours

334 - SYNDROME MONONUCLÉOSIQUE

Définition	Etiologies
• NFS : Hyperlymphocytose modéréee avec monocytose (pas d'anémie, pas de thrombopénie) • Frottis sanguin : cellules lymphoïdes anormales - Grande taille - Cytoplasme abondant et basophile avec un liseré bleu à la périphérie - Aspect polymorphique des cellules +++	1. MNI ++++ 2. Primo CMV +++ 3. Primoinfection à Toxoplasma Gondii 4. Primo VIH 5. Rubéole **Terrains** • Femme enceinte = Toxo et rubéole • ID = Toxo et CMV → pneumopathie interstitielle extensive HYPOXEMIANTE et désaturante, encéphalite

Examens complémentaires

- EBV : Ac anti VCA (IgM +++)
  - NB :MNI test (réponse en 1H) et réaction de Paul Bunnel Davidsohn peu utiles en pratique
- CMV : sérologie CMV (IgM), PCR CMV, antigènémie pp65
- Toxo : sérologie toxoplasmose (IgM sans IgG)
- VIH : Ag P24 ou PCR ARN VIH plasmatique (sérologie négative à ce stade)
- Rubéole : sérologie rubéole (IgM)